

Aus der Klinik für Innere Medizin I
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische
Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und
Altersmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Randomisierte, geblindete Cross-Over-Studie zur Detektion von
Nahrungsmittelunverträglichkeiten mithilfe der konfokalen
Laserendomikroskopie bei Patienten mit Reizdarmsyndrom:
Antigen-Ausschlussdiät vs. Scheindiät vs. Low-FODMAP-Diät
zur Evaluierung einer erfolgreichen Diagnostik und Therapie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Zino David Ruchay
aus Herrenberg

Kiel, 2020

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Annette Fritscher-Ravens, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin; BUPA Cromwell Hospital

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Laudes, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27.11.2020

gez.: Prof. Dr. Petra Ambrosch

stellv. Vorsitzende des Ausschusses für Promotion

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Reizdarmsyndrom.....	2
1.1.1 Diagnostik und Diagnose.....	3
1.1.2 Pathophysiologie	3
1.1.3 IBS und Nahrungsmittelunverträglichkeit	4
1.1.4 Low-FODMAP-Diät bei IBS.....	4
1.2 Konfokale Laserendomikroskopie	5
1.3 Zielsetzung	7
2. Probanden und Methodik.....	9
2.1 Patienten	9
2.1.1 Patientenrekrutierung	9
2.1.2 Einschlusskriterien.....	9
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	10
2.1.4 Abbruch- und Ausschlusskriterien während der Studie	10
2.2 Untersuchungs- und Messmethoden.....	10
2.2.1 Gastroskopie	10
2.2.2 Konfokale Laserendomikroskopie	10
2.2.2.1 Untersuchungsablauf	10
2.2.2.2 Geräte.....	11
2.2.2.3 Kontrastmittel Fluorescein.....	12
2.2.2.4 Definition einer „Positiven Reaktion“ in der CLE	12
2.2.3 Ausschlussdiäten.....	14
2.2.3.1 Low-FODMAP-Diät.....	15
2.2.3.2 Ausschlussdiät des reagierenden Antigens	15
2.2.3.3 Placebodiät	15

2.2.4 Scoring-Fragebögen	16
2.2.4.1 Francis Irritable Bowel Syndrom Severity Scoring System	16
2.2.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale	17
2.2.4.3 Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom Scale	17
2.2.4.5 Persönliches Wohlbefinden	18
2.3 Statistische Methoden.....	18
2.4 Studiendesign	19
2.4.1 Ablauf der Studie	19
2.4.2 Verblindung	22
2.4.2.1 Verblindung der Nahrungsmittelaexposition	22
2.4.2.2. Randomisierung und Verblindung der Diäten	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Patienten und CLE	23
3.2 Ausschlussdiäten	25
3.2.1 Francis IBS-SSS.....	25
3.2.2 PHQ12SS	27
3.2.3 HADS	29
3.2.3.1 HAD anxiety subscale	29
3.2.3.2 HAD depressive subscale	31
3.2.5 Persönliches Wohlbefinden	32
4. Diskussion	33
5. Zusammenfassung.....	42
6. Literaturverzeichnis	43
Erklärung Ethik.....	58
Danksagung	59
Veröffentlichungen	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Demografische Daten und durchschnittliche Baseline Symptom-Scores zu Beginn der Studie	24
---	----

Tabelle 2:

Durchschnittliche Scores des Francis IBS-SSS zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten	26
--	----

Tabelle 3:

Durchschnittliche Scores des PHQ12SS zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten	28
--	----

Tabelle 4:

Durchschnittliche Scores der HAD anxiety subscale zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten	30
---	----

Tabelle 5:

Durchschnittliche Scores der HAD depressive subscale zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten	32
--	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Funktionsprinzip der konfokalen Laserendomikroskopie..... 6

Abbildung 2:

Studienprotokoll Übersicht.....20

Abbildung 3:

Kohorten23

Abbildung 4:

Symptom-Scores Francis-IBS-SSS der Kohorte CLE+
zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten.....25

Abbildung 5:

Symptom-Scores PHQ12SS der Kohorte CLE+
zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten.....27

Abbildung 6:

Symptom-Scores HAD anxiety subscale der Kohorte CLE+
zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten.....29

Abbildung 7:

Symptom-Scores HAD anxiety subscale der Kohorte CLE+
zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten.....31

Abkürzungsverzeichnis

CLE	Confocal laser endomicroscopy = Konfokale Laserendomikroskopie
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CLE+	Patientenkohorte mit positiver Reaktion während der CLE-Untersuchung
CLE-	Patientenkohorte ohne Reaktion während der CLE-Untersuchung
eL	Epitheliale Lücken
FGID	Functional gastrointestinal disorder = Funktionelle gastrointestinale Störung
FODMAP	Akronym für „fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols“ = fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IBS	Irritable Bowel Syndrome = Reizdarmsyndrom
IBS-C	Reizdarmsyndrom mit überwiegender Obstipation
IBS-D	Reizdarmsyndrom mit überwiegenden Diarrhoen
IBS-M	Reizdarmsyndrom gemischter Typ
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrom Severity Scoring System
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
LFD	Low-FODMAP-Diet = Auslassdiät mit Vermeidung von FODMAPs
PD	Placebodiät
PHQ12SSS	Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom Scale
PHQ15SSS	Patient Health Questionnaire 15 Somatic Symptom Scale
RAD	Reacting antigen exclusion diet = Diät mit Ausschluss des in der CLE zur Reaktion führenden Antigens
RCT	Randomized controlled trial = Randomisierte, kontrollierte Studie
SD	Standard deviation = Standardabweichung
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

Bereits vor 2000 Jahren soll der griechische Arzt Hippokrates von Kos die herausragende Wichtigkeit der Ernährung und deren untrennbare Verknüpfung mit der Gesundheit erkannt haben. Sein bekannter Rat „Lass die Nahrung deine Medizin sein und Medizin deine Nahrung“ ist noch immer aktuell und noch heute setzt sich die Medizin mit Diäten als Mittel zur Heilung von Krankheiten auseinander.

Insbesondere bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts liegt ein Zusammenhang der Beschwerden mit der Nahrungseinnahme nahe. Auch beim Reizdarmsyndrom (IBS), einer chronisch-rezidivierenden Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die mit Bauchschmerzen, Blähungen und Veränderungen in den Stuhlgewohnheiten einhergeht (Spiller et al. 2007), wurde für lange Zeit die Nahrungsaufnahme als Auslöser der Symptome vermutet (Bohn et al. 2013).

Monsbakken et. al. zeigten 2006, dass ein Großteil der IBS-Patienten die Beschwerden mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang bringt und daher selbstständig eines oder mehrere Nahrungsmittel aus ihrer täglichen Ernährung ausschließt. Zum Teil kann diese Ernährungsumstellung sogar potentiell zu negativen Langzeitfolgen durch Mangelerscheinungen führen (Monsbakken et al. 2006). Insgesamt ist die Datenlage aufgrund der Komplexität und Vielfältigkeit der Nahrungsmittel heterogen. Schon viele Nahrungsmittel und diätbezogene Faktoren, etwa Zucker-Malabsorption (Fernández-Bañares et al. 1993) oder Fette (Simrén et al. 2007; Caldarella et al. 2005; Simrén et al. 2001a), wurden als Auslöser für IBS-Symptome diskutiert. Zum Teil wurde allerdings die Unwirksamkeit der Anwendung spezieller Diätformen, etwa einer ballaststoffreichen Ernährung (Aller et al. 2004) oder der fehlende ätiologische Zusammenhang von IBS mit Fructose- und Sorbitolmalabsorption (Nelis et al. 1990), in Studien belegt.

Eine weitere Diätform, die insbesondere zur Verminderung von IBS-Symptomen in letzter Zeit propagiert wurde, zielt auf die Vermeidung von „Fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden and Polyololen“ (FODMAPs)(Gibson und Shepherd 2010) ab. Teilweise konnten durch die Vermeidung von FODMAPs positive Effekte auf IBS-Symptome gezeigt werden (Shepherd und Gibson 2006; Shepherd et al. 2008; Halmos et al. 2014; Varjú et al. 2017).

Mit der konfokalen Laserendomikroskopie (CLE), einem lasergesteuerten endoskopischen Bildgebungsverfahren, konnten in einer vorangegangenen Studie erstmals objektive Messungen zum Nachweis von Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei IBS-Patienten durchgeführt werden. Mithilfe von Ausschlussdiäten (Ausschluss der

Nahrungsmittelbestandteile, die in der CLE als „reagierend“ nachgewiesen wurden) konnte bei dem Großteil der Patienten eine deutliche Verbesserung der Reizdarmsymptomatik erzielt werden (Fritscher-Ravens et al. 2014).

Diese Erkenntnisse waren Anlass für die weitere Untersuchung mittels CLE als Diagnosekriterium sowie verschiedener Diätformen als mögliches therapeutisches Mittel bei Patienten mit IBS.

1.1 Reizdarmsyndrom

Wie bereits eingangs beschrieben, ist das IBS eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die chronisch rezidivierend auftritt und zu Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähungen und Veränderungen in den Stuhlgewohnheiten führt (Spiller et al. 2007). Dabei beeinflusst das IBS die Lebensqualität und die gesellschaftliche Rolle der Patienten stark negativ (Spiller et al. 2007; Andrews et al. 2005; Dean et al. 2005; Longstreth et al. 2005; Chang 2004). Die in bisherigen Studien festgestellte Prävalenz und Inzidenz hängt stark von den verwendeten Diagnosekriterien ab, wodurch die beschriebene Prävalenz differiert. Sie reicht von 2,5% bis 25% unter Verwendung der Manning-Kriterien, von 5,5% bis 13,6% bei Verwendung der Rom I-Kriterien und von 2,5% bis 19,1% bei Verwendung der Rom II-Kriterien (Layer et al. 2011), wobei die gepoolte Prävalenz bei 7% liegt (Brandt et al. 2009). Andere Metaanalysen zeigen eine gepoolte Prävalenz von 11,2% (Lovell und Ford 2012). Das IBS tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern (Saito et al. 2003; Andrews et al. 2005; Hungin et al. 2005; Minocha et al. 2006).

IBS stellt eine Entität in der Gruppe der Funktionellen Gastrointestinalen Störungen (FGID) dar. Es ist die FGID mit der weltweit höchsten Prävalenz und ebenso der häufigste Grund für eine Überweisung in gastroenterologische Kliniken (Soares 2014; Lovell und Ford 2012; Harvey et al. 1987; Jones und Lydeard 1992; Locke 1996). Es hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Wilson et al. 2004) und verursacht hohe Kosten im Gesundheitswesen (Longstreth et al. 2006; Longstreth et al. 2003). Bisher gibt es weder einen spezifischen Test, noch strukturelle Veränderungen, die zur Diagnose eines IBS herangezogen werden können. Es existiert noch immer keine Evidenz, die die Verwendung eines Biomarkers im Blut für die Diagnosestellung nahelegt. Die Diagnose wird daher nach vorheriger ausführlicher endoskopischer und laborchemischer Diagnostik mithilfe von Kriterien, die auf klinischen Symptomen basieren, gestellt (Soares 2014). Der Goldstandard für die Diagnose eines IBS sind die Rom-Kriterien (Soares 2014; Mearin und Lacy 2012; Drossman 2006; Spiegel et al. 2010).

1.1.1 Diagnostik und Diagnose

Noch immer stellt die Diagnosestellung beim IBS eine große Herausforderung dar (Soares 2014; Jones und Lydeard 1992; Lovell und Ford 2012; Locke 1996; Breckan et al. 2012; Chang und Talley 2011; Drossman et al. 1993; Choung und Locke 2011). Sie wird regelmäßig verspätet oder überhaupt nicht gestellt (Soares 2014). Es gibt einige unterschiedliche Krankheitskonzepte für die zugrundeliegenden Ursachen. Von vielen Ärzten wird die Erkrankung als eine komplexe Mischung verschiedener physiologischer und pathologischer Vorgänge angesehen, während andere das IBS nicht als eigentliche Erkrankung verstehen, sondern vielmehr von normalen Veränderungen des Gastrointestinaltrakts und damit von keiner Behandlungsbedürftigkeit ausgehen. Nur von wenigen wird das IBS als eng definierte Erkrankung unter Einbeziehung des biopsychosozialen Modells aufgefasst. (Soares 2014; Chang und Talley 2011; Tanaka et al. 2011; Mearin und Lacy 2012; Sperber und Drossman 2012). Zur einheitlichen Diagnosefindung und zur Standardisierung von klinischen Protokollen wurde daher 1992 ein Konsens zur Diagnosestellung von IBS veröffentlicht: die Rom-Kriterien. Diese wurden 2005 überarbeitet und als Rom III-Kriterien veröffentlicht (Soares 2014; Drossman 2006) und auch in dieser Arbeit angewendet.

Nach diesen Rom III-Kriterien wird das IBS durch wiederkehrende abdominelle Schmerzen bzw. Unwohlsein an mindestens drei Tagen pro Monat in den letzten drei Monaten definiert, wobei dies mit mindestens zwei der drei folgenden Bedingungen assoziiert sein muss: 1) Verbesserung nach Defäkation; 2) Beginn assoziiert mit Veränderung der Stuhlfrequenz; 3) Beginn assoziiert mit Veränderung der Stuhlform. Dabei sollte der Beginn der Beschwerden mindestens sechs Monate vor Diagnosestellung liegen (Longstreth et al. 2006). Basierend auf der vorherrschenden Stuhlkonsistenz werden laut Rom III-Kriterien vier Subtypen definiert: IBS mit überwiegender Obstipation (IBS-C); IBS mit überwiegender Diarrhoe (IBS-D), ein gemischter Typ (IBS-M) und unklassifiziert (Longstreth et al. 2006). Diese Einteilung basiert auf einer Beschreibung der Stuhlkonsistenz durch den Patienten mithilfe der Bristol Stool Scale (Heaton et al. 1991). Des Weiteren ist eine Einteilung des IBS in sporadisches IBS und postinfektiöses IBS möglich (Ragnarsson und Bodemar 1998, 1999; Spiller und Garsed 2009; Wells et al. 1997).

1.1.2 Pathophysiologie

Die Ätiologie des IBS ist noch nicht abschließend geklärt. Die verschiedenen klinischen Präsentationen dieser komplexen Störung legen aber nahe, dass kein einzelner Faktor, sondern eher eine multifaktorielle Genese angenommen werden kann (Sinagra et al. 2012; Giorgio et al. 2016). Diskutiert werden dabei Veränderungen in der Hirn-Darm-Achse mit Hypersensitivität und Dysmotilität, Immunaktivierung, Störungen der Barrierefunktion des

Darms („leaky gut“), Veränderungen im Mikrobiom, genetische Faktoren, Infektionen und auch psychologische Faktoren (Giorgio et al. 2016; Camilleri 2012; Barbara et al. 2011; Camilleri et al. 2012).

1.1.3 IBS und Nahrungsmittelunverträglichkeit

Ein Großteil der Patienten mit IBS sehen die Nahrungsaufnahme als einen Auslöser ihrer Beschwerden an (Halmos et al. 2014; Bohn et al. 2013; Hayes et al. 2014a). Der wissenschaftliche Fokus auf die verschiedenen Mechanismen der zugrundeliegenden Pathologie ließ allerdings die Rolle von Nahrungsmitteln für längere Zeit in den Hintergrund rücken. Neue Studien über die Nahrungsaufnahme und deren Verbindung zu funktionellen Beschwerden beleben aktuell aber wieder das Interesse für Nahrung als ursächlich zumindest mitverantwortlich (Giorgio et al. 2016; Thomas und Quigley 2015).

In einer Studie zeigten Simrén et. al. 2001, dass bei etwa 60% der IBS Patienten durch Nahrungseinnahme Symptome wie Bauchschmerzen und Blähungen auftraten. Der Beginn der Symptomatik lag dabei bei 93% der Patienten innerhalb von 3h nach Exposition (Simrén et al. 2001b). Die Einnahme von Nahrung kann durch verschiedene Mechanismen Symptome auslösen. Hierzu gehören Immun- und Mastzellaktivierung, aber auch die Aktivierung von Chemosensoren durch bioaktive Moleküle. Zudem werden die Aktivierung von Mechanorezeptoren durch Distension des Darmlumens und assoziierte viszerale Hypersensitivität und veränderte Motilität diskutiert (Giorgio et al. 2016; Gibson 2011). Der Ausschluss einzelner Nahrungsmittel, etwa Weizen oder Gluten, aus der Ernährung von IBS-Patienten kann sich als effektive Therapiemöglichkeit bei einem Teil der Patienten zeigen und zudem zur Linderung der intestinalen Entzündungsvorgänge beitragen (Eswaran et al. 2013; Vazquez-Roque et al. 2013; Carroccio et al. 2010).

1.1.4 Low-FODMAP-Diät bei IBS

In den letzten Jahren wurden bereits verschiedene diätetische Ansätze zur Behandlung des IBS erforscht. Hieraus resultieren für viele Patienten undurchsichtige und zum Teil widersprüchliche Informationen bezüglich der Effektivität möglicher Diäten (Hayes et al. 2014b). Einer dieser Ansätze basiert auf der therapeutischen Durchführung einer „Low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols (Low-FODMAPs)“-Diät (LFD)(Gibson und Shepherd 2010). Der Begriff FODMAP beschreibt eine Gruppe von kurzkettigen und schlecht absorbierbaren Kohlenhydraten wie etwa Fruktose, Laktose, Polyole, Fruktane und Galakto-Oligosaccharide (Gibson und Shepherd 2005). Seit Shepherd und Gibson 2006 eine Verbesserung der IBS-Symptome bei Anwendung dieser Diätform zeigen konnten (Shepherd und Gibson 2006) und diese in nachfolgenden Studien

bestätigt wurde (Shepherd et al. 2008), wurde sie als First-Line-Therapie bei IBS vorgeschlagen und vielerorts durchgeführt (Halmos et al. 2014; Varjú et al. 2017).

Aber obwohl positive Effekte der LFD auf die IBS-Symptome und auch teilweise eine Überlegenheit gegenüber anderer Diät-Formen bei IBS-Patienten diskutiert werden (Varjú et al. 2017; Böhn et al. 2015), hat sie sich im klinischen Alltag nicht durchsetzen können. Dies mag einerseits an der schwierigen Durchführbarkeit liegen, aber vor allem auch daran, dass die Symptome zwar reduziert, aber nicht gänzlich abgeschafft werden (Varjú et al. 2017). FODMAPs kommen mutmaßlich daher nicht als alleinige Ursache der Erkrankung in Betracht, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit als ein Teilaspekt dieser.

1.2 Konfokale Laserendomikroskopie

Die CLE ist ein laserbasiertes endoskopisches Bildgebungsverfahren, das bisher vorwiegend zu experimentellen Zwecken eingesetzt wurde. Das Prinzip der CLE basiert auf der Integration eines konfokalen Lasermikroskops in das distale Ende eines konventionellen Videoendoskops. Dieses ermöglicht eine hochauflösende Darstellung in Echtzeit auf einem zweiten Monitor simultan zu einer Standard Videoendoskopie (Kiesslich et al. 2004; Kiesslich et al. 2007a). Während einer endoskopischen Untersuchung wird die Mucosa mithilfe des Kontrastmittels Fluorescein in bis zu 1000facher Vergrößerung dargestellt, sodass auch kleinste Zellveränderungen in der Schleimhaut in Echtzeit sichtbar werden. Somit kann die Darmschleimhaut in vivo nicht nur hochauflösend begutachtet, sondern auch zeitnahe Veränderungen, zum Beispiel nach Auftragen eines Nahrungsmittels, dargestellt werden (Kiesslich et al. 2004; Neumann et al. 2012; Shahid et al. 2012; Chu et al. 2012; Kiesslich et al. 2012; Pellise und Panes 2011; Kiesslich et al. 2007b; Leong et al. 2008; Venkatesh et al. 2010; Gunther et al. 2010).

Das Prinzip der CLE beruht auf der Belichtung von Gewebe mit Laserlicht und der anschließenden Detektion der vom Gewebe zurückgeworfenen Lichtstrahlen, wie in Abbildung 1 (S. 6) dargestellt ist. Diese Vorgänge erfolgen durch eine integrierte Lochblende (Wang 2005). Der Begriff „konfokal“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass sowohl die Belichtung, als auch die Erfassung in derselben fokalen Ebene stattfinden (Polglase et al. 2005; Kiesslich et al. 2008). Dabei wird das Laserlicht auf eine einstellbare Tiefe im Gewebe fokussiert und das zurückgeworfene Licht mithilfe derselben Linse auf das Erfassungssystem gebündelt, wobei nur zurückgeworfene Lichtstrahlen erfasst werden, welche die Lochblende passieren. Lichtstrahlen, welche außerhalb der fokussierten Ebene mit anderen geometrischen Winkeln zurückgeworfen werden, sowie alle anderen gestreuten Strahlen, werden nicht erfasst, wodurch die räumliche Auflösung der CLE stark verbessert und eine

Bildgebung auf Zellebene ermöglicht wird. (Wang und van Dam 2004; Aisenberg 2008; Chauhan et al. 2014).

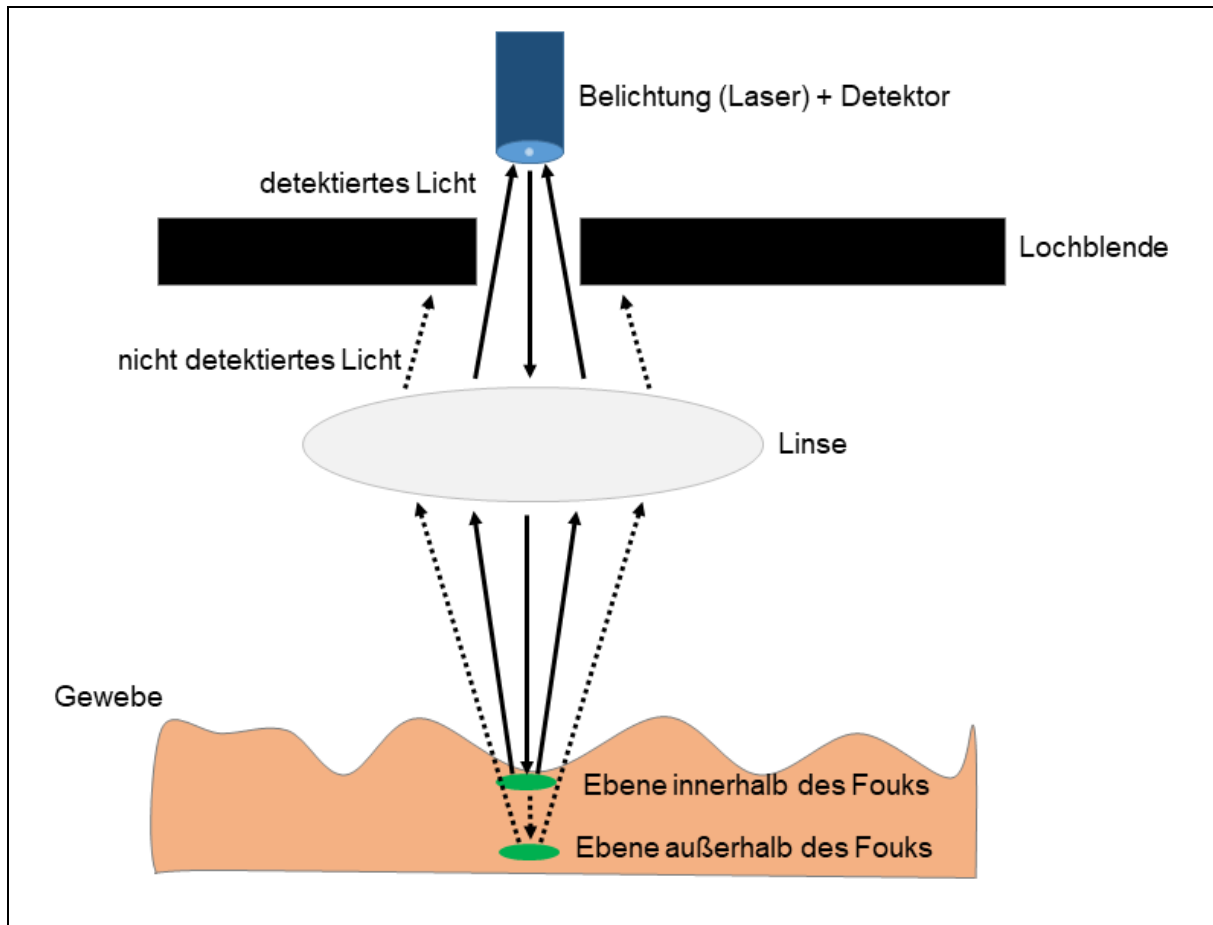


Abbildung 1: Funktionsprinzip der konfokalen Laserendomikroskopie
(Grafik umgezeichnet nach Figure 1 (Chauhan et al. 2014; Wang 2005)).

Bisher wurde die CLE allerdings nur zur Beobachtung eines Zell-Status eingesetzt. Bei Patienten mit Chronisch Entzündlicher Darmerkrankung (CED) konnte mithilfe der CLE eine Veränderung der Barrierefunktion der Darmschleimhaut im Vergleich mit gesunden Patienten demonstriert werden (Kiesslich et al. 2012; Kiesslich et al. 2007a). Erst mit der Veröffentlichung von Fritscher-Ravens et. al. 2014 wurde gezeigt, dass auch dynamische Veränderungen während der endoskopischen Beobachtungsphase von maximal 30 Minuten nachgewiesen werden können, zum Beispiel nach einer Exposition der Darmschleimhaut mit bestimmten Nahrungsmitteln bei IBS-Patienten mit mutmaßlicher Nahrungsmittelintoleranz. Eine hier ausgelöste Reaktion wurde mittels CLE bildlich auf Zellebene dargestellt. Eine Ausschlussdiät des so identifizierten Nahrungsmittelantigens (RAD) führte zu einem Rückgang der Symptome, was die Korrektheit der bildlichen Darstellung bewies (Fritscher-Ravens et al. 2014).

1.3 Zielsetzung

In einer vorangegangenen klinischen Studie zeigten Fritscher-Ravens et. al. 2014 die Möglichkeit auf, mithilfe der CLE bei dem Teil der IBS-Patienten, die angaben, dass ihre Beschwerden nahrungsabhängig auftreten, bisher unerkannte Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu detektieren. Ein Großteil dieser so untersuchten Patienten zeigte eine Reaktion auf eines oder mehrere der getesteten Nahrungsmittel während der Provokation am Duodenum und nachfolgend eine signifikante klinische Besserung der Reizdarmsymptomatik nach diätetischem Ausschluss des entsprechenden Nahrungsmittels (Fritscher-Ravens et al. 2014). Diese Pilotstudie eröffnete neue Möglichkeiten zur Erforschung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten als Ursache für die Beschwerden eines Teils der IBS-Patienten, sodass die CLE als neuer Goldstandard zur Diagnostik bei IgE-negativen Hypersensitivitätsreaktionen auf Nahrungsmittelantigene vorgeschlagen wurde (Fritscher-Ravens 2015). Es gibt weitere Studien, die rein diätetisch durchgeführt wurden, die zeigen, dass der Ausschluss einzelner Nahrungsmittel aus dem Nahrungsspektrum von IBS-Patienten, etwa Weizen oder Gluten, effektiv sein kann. Ein Ausschluss von Weizen kann sich zudem entzündungshemmend auf den Gastrointestinaltrakt auswirken (Eswaran et al. 2013; Vazquez-Roque et al. 2013). Daher besteht die Notwendigkeit, die Rolle von Ernährungsumstellung als therapeutisches Mittel bei dieser Untergruppe von IBS-Patienten klar zu definieren, nachdem nun mit der CLE eine objektivierbare Messmethode zum Beweis von Nahrungsmittelreaktionen entwickelt wurde.

Allerdings bleibt der Beweis der Richtigkeit der CLE-Analyse weiterhin sehr wichtig. Dieser kann bisher nur in randomisierten und kontrollierten diätetischen Studien (RCTs) erbracht werden, erlaubt aber so auch, die CLE-Ergebnisse mit anderen, meist diätetischen Forschungsergebnissen, zu vergleichen.

Nach der Machbarkeitsstudie aus 2014 (Fritscher-Ravens et al. 2014) besteht das Ziel dieser Folgestudie (Fritscher-Ravens et al. 2019), die die Grundlage dieser Arbeit bildet, in der Klärung der Frage, ob die Ergebnisse unter standardisierten, randomisierten, verblindeten und kontrollierten Bedingungen sowohl bei der CLE, aber auch bei den Ausschlussdiäten, reproduziert werden können. Etablierte objektive und standardisierte Fragebögen wurden hierbei als Messinstrumente verwendet, um den Verlauf der körperlichen sowie psychologischen Symptome während der randomisierten Ausschlussdiäten und der anschließenden dauerhaften Ernährungsumstellung adäquat zu untersuchen, beurteilen und vergleichen zu können.

Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob die CLE eine verlässliche Diagnose von Nahrungsmittelunverträglichkeiten erbringen kann und somit das Potential zu einem

prädiktiven Test besitzt (Wallace et al. 2014), und ob die entsprechenden nachfolgenden Ausschlussdiäten des Antigens, das mit der CLE nachgewiesen wurde, eine relevante Therapie der Symptomatik darstellt. Weiterhin sollte geklärt werden, ob eine Placebodiät (PD) ohne gezielten konsequenten Ausschluss eines bestimmten Nahrungsmittels auch zu einer Symptomreduktion bei den Patienten führt. Etwaige Placeboeffekte sollten dabei effektiv untersucht und somit der Stellenwert einer gezielten Ausschlussdiät bei IBS klarer definiert werden. Die zuvor definierte „Positive Reaktion“ der Dünndarmmukosa auf ein Nahrungsmittel während der CLE-Untersuchung wurde hierfür als Goldstandard zur Diagnosefindung verwendet.

2. Probanden und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenrekrutierung

Patienten, die in der gastroenterologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin I und der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel im Zeitraum von März 2014 bis Dezember 2017 vorstellig waren und angaben, dass ihre Beschwerden nahrungsabhängig seien und deren gastrointestinale Symptomatik durch konventionelle Methoden nicht geklärt werden konnte, wurde angeboten, an der Studie teilzunehmen.

2.1.2 Einschlusskriterien

- Alter mindestens 18 Jahre
- Reizdarmsyndrom gemäß der Rom III-Kriterien
- Mäßige bis starke und therapierefraktäre, tägliche Beschwerden von mehr als einem Jahr Dauer
- Verschlimmerung der Symptome nach der Nahrungsaufnahme
- Keine Infektion als Auslöser der Beschwerden nachgewiesen
- Keine strukturellen oder biochemischen Veränderungen als Auslöser der Beschwerden identifiziert
- Keine wegweisenden Befunde in Magen- und Darmspiegelung einschließlich Histologie vor Eintritt in die Studie
- Diverse erfolglose Ausschlussdiäten in der Vorgeschichte
- Frauen außerhalb der Regelblutung während der CLE
- Kein Nachweis von IgE-assoziierten Nahrungsmittelallergien
- Keine Laktose- oder Fruktoseintoleranz
- Negativer Atemtest für bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms
- Einwilligung in die Studie nach erfolgter Aufklärung

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Keine Einwilligung nach erfolgter Aufklärung
- Jünger als 18 Jahre
- Bekannter Auslöser der Beschwerden
- Bekannte Infektionserkrankung des Gastrointestinaltrakts
- Strikturen im oberen Gastrointestinaltrakt
- Beeinträchtigte Nierenfunktion mit einem Kreatininspiegel $> 1,2\text{mg/dl}$
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Akute gastrointestinale Blutung
- Bekannte Allergie gegen Methylenblau oder Fluorescein
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen

2.1.4 Abbruch- und Ausschlusskriterien während der Studie

Den Patienten war es freigestellt, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zu beenden. Patienten, welche die bereitgestellten Diäten nicht hinreichend erfüllen konnten oder wollten, wurden ausgeschlossen.

2.2 Untersuchungs- und Messmethoden

Das Studienprotokoll ist in Abbildung 2 (S. 20) dargestellt. Es schließt folgende Untersuchungen ein:

2.2.1 Gastroskopie

Bei allen Patienten wurde eine Basisgastroskopie durchgeführt, um eine Basishistologie und Flüssigkeit aus dem Duodenum vor Behandlungsbeginn zu gewinnen. Dabei wurden in einer Routineuntersuchung neben der makroskopischen Begutachtung des oberen Gastrointestinaltrakts und der Durchführung eines Tests zur Diagnose von *Helicobacter pylori* Biopsien aus unterschiedlichen Arealen der Schleimhaut des tiefen Duodenums entnommen.

2.2.2 Konfokale Laserendomikroskopie

2.2.2.1 Untersuchungsablauf

Vorbereitend für die CLE hielten die Patienten eine Nahrungskarenz von mindestens acht Stunden vor Beginn der Untersuchung ein. Die CLE fand unter tiefer Sedierung mit Propofol statt und wurde von einer erfahrenen Endoskopikerin (Prof. Dr. med. Anette Fritscher-Ravens) durchgeführt, die mehr als 6 Jahre Erfahrung mit der Methode und deren Anwendung hatte. Nach intravenöser Injektion von 5ml des Kontrastmittels Fluorescein 10% und 40mg Methylscopolamin wurde das Endomikroskop in das tiefe Duodenum vorgeschoben, sehr vorsichtig, um eine Beschädigung des Epithels zu vermeiden. Die native

Darmoberfläche wurde dann mit 1000facher Vergrößerung für 1-3 Minuten betrachtet und die Bilder gespeichert, um Basismessungen durchzuführen und die Intaktheit der Darmoberfläche zu bestätigen. Nach erfolgter Speicherung der Nativdarstellung der Mucosa wurden Nahrungsantigene sowie die Kontrolllösung (Weizen, Hefe, Kuhmilch, Hühnerei, Soja, physiologische Kochsalzlösung) randomisiert mittels Einwegspritzen durch den Arbeitskanal des Endomikroskops auf die Darmschleimhaut von distal nach proximal aufgetragen und die entsprechende Mucosa jeweils 5 Minuten lang mit dem Endomikroskop auf Veränderungen hin betrachtet. Wenn ein Patient auf eines der applizierten Antigene reagierte, konnte man an der Oberfläche des Darmes den Austritt von Fluorescein beobachten, das die Zellzwischenräume weiß statt ursprünglich schwarz erscheinen ließ. Es handelte sich um eine sehr klar nachweisbare Veränderung, die auch Laien schnell ersichtlich war. Die nach Nahrungsmittlexposition aufgenommenen Bilder wurden ebenfalls gespeichert und später weiter analysiert. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Fluorescein (Becker et al. 2008) war die Dauer der Untersuchung auf 30 Minuten begrenzt. Anschließend wurden Proben für eine Histologie und Flüssigkeit aus dem Duodenum nach erfolgter Nahrungsmittlexposition entnommen.

2.2.2.2 Geräte

Für die Durchführung der konfokalen Laserendomikroskopie wurden zwei Endomikroskope der Firma Pentax/Optiscan mit den Produkt-Identifikationsnummern Pentax EC-3870CIFK und EC-3870CILK verwendet, gemeinsam mit dem Bildgebenden System Pentax ISC-1000 und der dazugehörigen Klinische Software Version 2.3, sowie der Reporter Software Version 2.3.

Der Durchmesser des distalen Endes sowie des Einführungsschlauchs beträgt 12,8mm. Das distale Ende enthält eine Luft- als auch eine Wasserdüse, zwei Lichtleiter, einen zusätzlichen Wasserkanal und einen Arbeitskanal mit 2,8mm Durchmesser. Die Veränderung der Bildebene relativ zur Darmoberfläche erfolgt durch Betätigung zweier zusätzlicher Knöpfe am Handstück. Während der CLE liefert ein Single-Line-Laser monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 488nm. Die maximale Leistungsabgabe beträgt dabei $\leq 1\text{mW}$ auf der Gewebeoberfläche. Die konfokalen Bilddaten werden mit einer Rate von 0,8frames/sec (1024x1024 Pixel) oder 1,6frames/sec (1024x512 Pixel) aufgezeichnet. Die optische Schichtdicke beträgt 7 μm mit einer lateralen Auflösung von 0,7 μm . Das Sichtfeld beträgt 475x475 μm und die Spanne der Z-Achse, welche die Tiefe der Bildebene beschreibt, beträgt 0-250 μm unter der Gewebeoberfläche.

2.2.2.3 Kontrastmittel Fluorescein

Konfokale Bildgebung kann mithilfe verschiedener physikalischer Vorgänge erfolgen. Einerseits kann sie auf der Reflexion von Gewebe beruhen oder aber auf dem Prinzip der Fluoreszenz basieren (Yoshida et al. 2007; Kiesslich und Neurath 2007). Erfolgt die Bildgebung nach dem Prinzip der Reflexion des Gewebes, setzt dies zwar keine Kontrastmittelgabe voraus, es können aber lediglich Bilder mit einer relativ niedrigen Auflösungsrate gewonnen werden, was deren klinische Brauchbarkeit bedeutend einschränkt (Yoshida et al. 2007; Kiesslich und Neurath 2007; Inoue et al. 2009; Sakashita et al. 2003). Wird dagegen Kontrastmittel verwendet und das Prinzip der Fluoreszenz genutzt, können Bilder mit einer höheren Auflösung generiert werden. Diese können ähnliche Auflösungen wie die konventionelle histologische Untersuchung erreichen (Aisenberg 2008; Kiesslich und Neurath 2006; Chauhan et al. 2014).

In der CLE-Untersuchung im Rahmen der Studie wurde den Patienten hierfür direkt vor der Untersuchung 5ml des Kontrastmittels Fluorescein 10% (Alcon Pharma, Freiburg, Deutschland) intravenös verabreicht. Mit einer Dosis von 2,5-5ml entstehen hierbei optimale Bildverhältnisse (Shahid et al. 2011). Zwischen 30 Sekunden und 8 Minuten nach Injektion von Fluorescein lassen sich bei der CLE die besten Bildverhältnisse schaffen (Becker et al. 2008; Chauhan et al. 2014). Das intravenös verabreichte Fluorescein verteilt sich in der Extrazellulärmatrix des oberflächlichen Epithels und der Lamina propria, ohne dabei die Zellkerne anzufärben. Zudem können subepitheliale Kapillargefäße dargestellt werden (Polglase et al. 2005). Die Verwendung von Fluorescein in der CLE wird nach einer Studie mit über 2000 Patienten als sicher erachtet (Wallace et al. 2010).

2.2.2.4 Definition einer „Positiven Reaktion“ in der CLE

Analog zu der vorangegangenen Studie von Fritscher-Ravens et. al. 2014 wurden standardisierte Messungen durchgeführt, um eine positive Reaktion während der CLE zu erfassen. Hierfür wurden bei der Untersuchung Ausgangsbilder sowie Bilder nach erfolgter Nahrungsmittlexposition inklusive der zwischenzeitlich beobachteten Echtzeit-Veränderungen aufgenommen. Diese wurden im Anschluss von mindestens 2 verschiedenen Autoren der Forschungsgruppe analysiert, wobei diese verblindet gegenüber den angewendeten Antigenen sowie des Ergebnisses der Hauptuntersucherin (Prof. Dr. med. Anette Fritscher-Ravens) waren. Die folgenden Merkmale wurden hierfür sowohl vor als auch direkt nach der Exposition der Darmschleimhaut mit dem Nahrungsmittelantigen gemessen und anschließend verglichen.

1. Die Dichte an intraepithelialen Lymphozyten (IEL) wurde vermessen; Diese wurden in 4 standardisierten Schleimhautarealen gezählt, wobei repräsentative Ausschnitte von 250 x 250 Pixeln ausgewählt wurden. Ein Pixel entspricht dabei 0,46µm (475µm/1024pixel), somit ergibt sich eine reale Bildfläche von 116 x 116µm. Die in diesen Bildflächen abgebildeten IEL wurden gezählt und in der Einheit IEL pro Feld (IEL/F) dokumentiert. Die Zählung wurde an den Ausgangsbildern sowie den Bildern nach erfolgter Nahrungsmittlexposition vorgenommen.
2. Weiterhin wurden die Anzahl an epithelialen Lücken (eL), gefolgt von Austritt von Fluorescein ins Darmlumen, vermessen. eL sind Lücken im einschichtigen Epithel des Darms, welche weder Zellkern noch Zytosol enthalten (Watson et al. 2005). In niedriger Anzahl können diese physiologisch im Darm nachgewiesen werden. Für die Datenerfassung wurde die Anzahl an Lücken pro 1000 Epithelzellen an 5 verschiedenen Stellen in 5 verschiedenen Bildern gezählt. Die Zählung wurde an den Ausgangsbildern sowie den Bildern nach erfolgter Nahrungsmittlexposition vorgenommen.
3. Als drittes Merkmal wurde der Intervillous space (Abstand zwischen den Villi des Darmepithels) bestimmt. Der Abstand wurde in Pixeln vermessen, wobei hier ein Pixel ebenfalls 0,46µm entsprach (475µm/1024pixel). Erweiterung des Intervillous space wiesen hier auf Sekretion von Fluorescein hin. Die Ausmessung wurde an den Ausgangsbildern sowie den Bildern nach erfolgter Nahrungsmittlexposition vorgenommen.

Als „Positive Reaktion“ wurde eine nur auf dem Endomikroskopie-Monitor sichtbare Veränderung oder Reaktion in mindestens 2 der 3 genannten Merkmale definiert (CLE+). Die Mukosa blieb während der gesamten Untersuchung mit dem Videoendoskop betrachtet makroskopisch unauffällig. Bei einer positiven Reaktion traten die Veränderungen der oben beschriebenen Merkmale stets in einer aufeinanderfolgenden Sequenz mit dem Auftreten von Lücken im Darmepithel, gefolgt von Austritt von Kontrastmittel in das Darmlumen und somit einer Veränderung der Farbe des Intervillösen Raums von Schwarz auf Grau bis hin zu Weiß, auf (Fritscher-Ravens et al. 2014).

2.2.3 Ausschlussdiäten

Zur Überprüfung der positiven Reaktion bei der CLE wurden von den Patienten für jeweils 14 Tage zwei Ausschlussdiäten umgesetzt: eine, die das reagierende Antigen, das bei der CLE nachgewiesen wurde, ausließ (RAD) sowie eine „Scheindiät“ (PD), bei der keine Gruppe von Allergenen ausgeschlossen wurde, sondern nur einzelne willkürlich gewählte Bestandteile. Eine dritte Diät, die zurzeit die empfohlene Diät bei IBS-Patienten darstellt, wurde zu Beginn der Studie für ebenfalls 14 Tage durchgeführt: die Low-FODMAP-Diät. Diese konnte nicht verblindet und randomisiert werden, da sie eine sehr bekannte Diätform darstellt, während die Reihenfolge der beiden anderen Ausschlussdiäten randomisiert wurde (Einen Überblick über den Ablauf der Studie und der Diäten gibt Abbildung 2 (S. 20)). Zur exakten Durchführung der entsprechenden Diäten erhielten die Patienten jeweils individuell gebackenes Brot einer lokalen Bäckerei, die uns dieses kostenlos zur Verfügung stellte. Bei der Diät, die das in der CLE nachgewiesene Allergen ausschloss, wurde ein Brot bereitgestellt, das den entsprechenden Bestandteil nicht enthielt, zum Beispiel also keinen Weizen, keine Milch oder keine Hefe etc. beinhaltete. Für die Placebodiät wurde normales, kommerziell erhältliches Brot, allerdings mit erheblich weniger Salz verwendet, was den Geschmack deutlich veränderte. Pro Diät erfolgte jeweils eine kurze Erklärung und Beratung im Vorfeld mit entsprechendem schriftlichen Diätplan. Dieser enthielt sowohl eine „Vermeiden“-Liste mit Nahrungsmitteln, die die Patienten für den Zeitraum der Diät meiden sollten, als auch eine „Empfohlen“-Liste mit Nahrungsmitteln, die die Patienten während der Diätperiode uneingeschränkt essen konnten. Eine Limitierung der Menge erfolgte nicht, lediglich die Art der Lebensmittel wurde durch den Diätplan beeinflusst und die Patienten waren angehalten, während der Diätperioden ausschließlich das von uns ausgehändigte Brot zu essen. Anhand der Listen bereiteten sich die Patienten ihre Nahrung selbstständig zu. Folgende Diäten wurden durchgeführt.

1. Low-FODMAP-Diät (LFD) (nicht verblindet / randomisiert).
2. Diät ohne dasjenige Nahrungsmittel, welches in der CLE-Untersuchung eine positive Reaktion hervorgerufen hatte (RAD). Patienten, bei denen die CLE ohne Reaktion blieb (CLE-) führten probatorisch eine weizenfreie Diät als RAD durch.
3. Placebodiät (PD), bei welcher lediglich verschiedene Nahrungsmittel ausgeschlossen wurden, nicht aber eine ganze Allergengruppe.
4. Fortführung der RAD für mindestens 3 Monate. Patienten ohne Reaktion in der CLE (CLE-) führten auch hier probatorisch eine weizenfreie Diät als RAD durch.

Die Vorgehensweise ist in 2.4.2.2. Randomisierung und Verblindung der Diäten beschrieben.

Die für die beiden Ausschlussdiäten bereitgestellten Brote wurde von der Bäckerei Günther, Kiel, nur für die Studie individuell gebacken und enthielten laut Hersteller nur Inhaltsstoffe, die bei der jeweiligen Diät auf der „Empfohlen“-Liste vermerkt waren. Jeder Patient erhielt 4 Laibe á 500g pro Diät, bei Bedarf wurde weiteres Brot ausgehändigt.

2.2.3.1 Low-FODMAP-Diät

Die LFD basiert auf der Vermeidung von kurzkettigen und schlecht absorbierbaren Kohlenhydraten wie etwa Fruktose, Laktose, Polyolen, Fruktanen und Galakto-Oligosacchariden (Gibson und Shepherd 2010). Sie ist in der Literatur umfassend beschrieben (Gibson und Shepherd 2012). Für die Erstellung einer Diätliste wurden Informationen aus einigen Untersuchungen verwendet (Muir et al. 2009; Biesiekierski et al. 2011; Yao et al. 2014) und eine Liste von Mitarbeitern der Forschungsgruppe Experimentelle Endoskopie, Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, in deutscher Sprache verfasst, welche an die in Deutschland verfügbaren und üblichen Nahrungsmittel angepasst war.

2.2.3.2 Ausschlussdiät des reagierenden Antigens

Je nach Ergebnis der CLE-Untersuchung wurde jedem Patienten jeweils eine Ausschlussdiät zugewiesen, bei welcher das Allergen (und die dazugehörige Gruppe von Nahrungsmitteln), das bei diesem Patienten eine positive Reaktion in der CLE-Untersuchung hervorgerufen hatte, ausgeschlossen wurde. Die getesteten häufigen Allergene waren: Weizen, Hefe, Kuhmilch, Hühnerei oder Soja. Patienten, die in der CLE keine Reaktion gezeigt hatten (CLE-), führten probatorisch eine weizenfreie Diät als RAD durch.

Die Listen für die Diäten wurde von Mitarbeitern der Forschungsgruppe Experimentelle Endoskopie, Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, individuell erstellt. Das Diätbrot für diese Diät war von der Bäckerei mit einem grünen Bändchen versehen, also als „Grün“ betitelt.

2.2.3.3 Placebodiät

Eine Diätliste für die PD wurde von Mitarbeitern der Forschungsgruppe Experimentelle Endoskopie, Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, erstellt. Bei dieser Diät wurden lediglich einzelne ausgewählte Nahrungsmittel ausgeschlossen, aber keine ganze Gruppe, sodass die Patienten weiterhin alle Allergene, die getestet wurden, täglich zu sich nahmen. Von den Patienten wurde kein Inhaltsstoff konsequent gemieden. Weder die Patienten noch die Studienverantwortlichen waren über die Reihenfolge der beiden Diäten RAD und PD informiert.

Das salzarme Brot für diese Diät war von der Bäckerei mit einem roten Bändchen versehen, also als „Rot“ betitelt.

2.2.4 Scoring-Fragebögen

Für die Beurteilung und den Vergleich der Symptome der Patienten wurden verschiedene Scoring-Instrumente in Form von Fragebögen verwendet. Alle Patienten füllten diese zu verschiedenen Zeitpunkten selbstständig aus. Eine Übersicht über diese Zeitpunkte zeigt die Abbildung 2 (S. 20). Mithilfe der Fragebögen konnten sowohl die körperlichen als auch die psychischen und psychosomatischen Symptome im Verlauf objektiv überwacht und verglichen werden. Alle Fragebögen stammen aus dem englischsprachigen Raum und wurden von Mitarbeitern der Forschungsgruppe Experimentelle Endoskopie, Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel ins Deutsche übersetzt. Die einzelnen Fragebögen werden im Folgenden besprochen:

2.2.4.1 Francis Irritable Bowel Syndrom Severity Scoring System

Mit dem Francis Irritable Bowel Syndrom Severity Scoring System (IBS-SSS) steht seit 1997 ein Scoring-System zur Einschätzung des Schweregrades von IBS-Symptomen zur Verfügung. Dieses von Francis et al. entwickelte (Francis et al. 1997) und in großen Patientenkohorten bereits angewendete (Coffin et al. 2004) Messinstrument für IBS-Patienten beinhaltet fünf Teile, die vom Patienten selbstständig ausgefüllt werden. Die vier Teile: Intensität von Bauchschmerzen, Intensität der abdominalen Distension, generelle Zufriedenheit mit den Stuhlgewohnheiten und Einschränkung der Lebensqualität durch das IBS werden mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) in ihrer Intensität von 0-100% markiert und vom Untersucher nach Abmessung als Zahl festgehalten. Der fünfte Teil erfragt die Anzahl an Tagen mit Schmerzen innerhalb der letzten zehn Tage, wobei diese Anzahl vom Untersucher mit 10 multipliziert und entsprechend dokumentiert wird. Jeder Teil ergibt hierdurch einen Zahlenwert von 0 bis 100, wobei 100 jeweils die maximale negative Ausprägung des Symptoms beschreibt (Francis et al. 1997).

Durch Addition der fünf Teile wird der Gesamtscore von 0-500 berechnet. Bei der Validierung ergaben sich Cut-off-Werte von 75-175 („mild“); 175-300 („moderat“) und >300 („stark“). Gesunde Kontrollen zeigten Werte von <75, Patienten mit Scores in diesem Bereich können als „in Remission“ betrachtet werden (Francis et al. 1997). Der IBS-SSS hat sich als aussagekräftiges Instrument bereits in der Literatur etabliert, wobei sich bei einer deutschen Validierung ähnliche Ergebnisse wie bei der englischen Validierung erzielen ließen (Betz et al. 2013).

2.2.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein verlässliches Instrument zum Screening von klinisch signifikanter Unruhe und Depression. Es eignet sich auch als valides Maß zur Messung des Schweregrades dieser affektiven Störungen (Zigmond und Snaith 1983). Auch bei Reizdarmpatienten wurde dieses Scoring System zur Beurteilung von psychischen Faktoren herangezogen (Kibune Nagasako et al. 2016; Chu et al. 2016). Die 14 Teile zur Selbsteinschätzung bestehen aus vierstufigen Likert-Skalen, auf welchen Werte von 0-3 eingetragen werden können. Sieben Teile zielen auf das Symptom der inneren Unruhe/Angst und sieben auf das Symptom Depression ab. Somit werden zwei Subskalen mit den Bezeichnungen „HAD anxiety subscale“ und „HAD depressive subscale“ verwendet. Es ergeben sich Scores von jeweils 0-21 für jedes der beiden Symptome, wobei der Maximalwert jeweils die stärkste Symptomschwere anzeigt (Zigmond und Snaith 1983). Entsprechend vorangegangener Studien wurde angenommen, dass Scores von ≥ 8 in den jeweiligen Symptomkomplexen relevante Unruhe beziehungsweise Depression anzeigen (Kibune Nagasako et al. 2016; Chu et al. 2016).

2.2.4.3 Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom Scale

Die Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom Scale (PHQ12SS) stellt eine Modifikation der ursprünglichen Patient Health Questionnaire 15 Somatic Symptom Scale (PHQ15SS) dar (Kroenke et al. 2010; Spiller et al. 2010). Für die Anwendung bei Reizdarmpatienten schlugen Spiller et al. 2010 eine Aussortierung von drei Fragen vor, die auf gastrointestinale Symptome abzielen, da diese bei Reizdarmpatienten natürlicherweise hohe Werte erzeugen (Spiller et al. 2010). Die PHQ12SS wurde bereits in größeren Studien zur Analyse psychischer Belastungsfaktoren bei IBS-Patienten angewendet (Kanuri et al. 2016; Aziz et al. 2015). Die Version PHQ12SS enthält zwölf Fragen, die auf eine erhöhte Aufmerksamkeit für körperliche Symptome abzielen und somit der Somatisierung zugeschrieben werden können (Spiller et al. 2010). Nach Ausschluss der abdominalen Symptomkomplexe Bauchschmerz, Verstopfung bzw. weiche Stühle und Diarrhoe sowie Übelkeit, Blähungen und Verdauungsbeschwerden beinhaltet der PHQ12SS nunmehr zwölf Fragen. Dabei gibt der Patient eine Selbsteinschätzung der Beeinflussung durch die Symptome aus verschiedenen Bereichen in eine dreistufigen Likert-Skala ein („gar nicht“=0; „ein wenig“=1; „sehr“=2). Es werden dabei Bereiche von peripheren Schmerzen (Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Brustschmerzen), kardiovaskuläre Beschwerden (Palpitationen, Schwindel, Kurzatmigkeit) und auch sexuelle Dysfunktion und Abgeschlagenheit abgefragt (Kroenke et al. 2002). Durch Summation der Einzelwerte ergibt sich ein Gesamtscore von 0-24, wobei 24 die höchste Symptomlast beschreibt (Spiller et al. 2010).

2.2.4.5 Persönliches Wohlbefinden

Zum Studieneintritt und zum Zeitpunkt der Beendigung des Studienprotokolls wurde das gesundheitliche generelle Wohlbefinden der Patienten ermittelt. Hierzu wurde anhand einer VAS, in Anlehnung an die IBS-VAS (Bengtsson et al. 2007), der aktuelle allgemeine Gesundheitszustand von den Patienten selbst bewertet. Hierbei ließen sich Scores von 0% bis 100% eintragen, wobei 100% die maximal erlebte subjektive Belastung durch die Erkrankung beschreibt und 0% komplette Symptommfreiheit kennzeichnet.

2.3 Statistische Methoden

Da mit Ausnahme der Vorgängerstudie keine anderen vergleichbaren Daten vorlagen, wurde auf die Berechnung einer festgelegten Stichprobengröße verzichtet. Patientendaten sowie Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) sowie dem in Klammern angegebenen p-Wert des statistischen Vergleichs angegeben. Ein p-Wert von $<0,05$ bei zweiseitigem Test wurde als signifikant bezeichnet.

Die Ergebnisse der Scoring-Fragebögen wurden in eine digitale Tabelle übertragen und die Daten durch zwei Personen zum Ausschluss von Übertragungsfehlern überprüft.

Die Analyse der Daten erfolgte mithilfe parametrischer sowie nicht-parametrischer Methoden. Ergebnisse der wiederholten Messungen der Symptom-Scores wurden je nach Stichprobengröße mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (bei Stichproben $n < 30$) bzw. Student's t-Test (bei Stichproben $n \geq 30$) analysiert. Bei ungepaarten Messwertvergleichen wurde entsprechend ein Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Student's t-Test angewendet. Zum Vergleich der demografischen Daten mehrerer Kohorten wurde ein Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Sämtliche Analysen wurden mithilfe des Programmes IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt.

2.4 Studiendesign

2.4.1 Ablauf der Studie

Die Studie fand von November 2014 bis Dezember 2017 in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, statt. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov unter dem ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02313207 registriert. Eine Übersicht über den Ablauf der Studie gibt Abbildung 2 (S. 20).

Der Ablauf der Studie gliedert sich in folgende Hauptteile:

- A. Aufnahmegespräch und Voruntersuchungen
- B. Low-FODMAP-Diät (LFD) (nicht verblindet / randomisiert)
- C. CLE-Untersuchung
- D. Durchführung der verblindeten Diäten RAD und PD inklusive 2-wöchiger Wash-out-Phase in randomisierter Reihenfolge
- E. 3-monatige Ausschlussdiät des diagnostizierten Nahrungsantigens; Follow-Up Gespräche

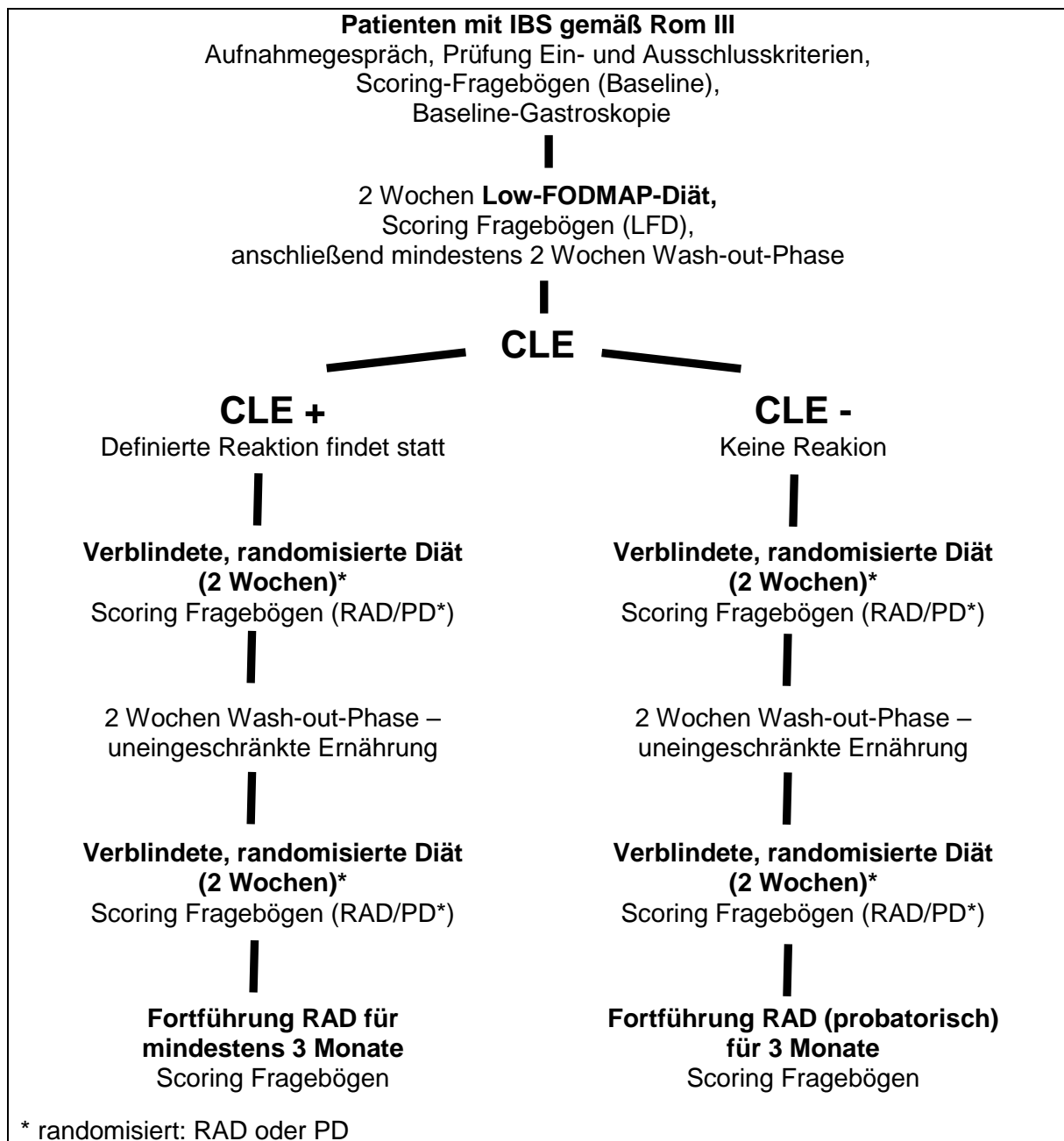


Abbildung 2: Studienprotokoll Übersicht

Vor Eintritt in die Studie erfolgte ein persönliches Aufnahmegespräch, bei welchem neben der Aufklärung der Patienten das Zutreffen der Einschlusskriterien und das Fehlen von Ausschlusskriterien überprüft wurde. Zudem füllten die Patienten die Basis-Scoring-Fragebögen alle zum gleichen Zeitpunkt zum Erheben der IBS-Symptome bei Studieneintritt (Baseline) aus.

An einem nächsten Termin erfolgte eine konventionelle Gastroskopie zum Ausschluss vorbestehender Pathologien im oberen Gastrointestinaltrakt und zur Gewinnung von Ausgangs-Biopsien aus dem Duodenum.

Im Abstand von mindestens 14 Kalendertagen (Wash-out-Phase) führten die Patienten die 2-wöchige LFD durch. Hierfür wurde den Patienten die entsprechende Diätliste ausgehändigt und die Diät von den Patienten selbstständig durchgeführt. Im Anschluss an die Diät füllten die Patienten die Scoring-Fragebögen aus, um den Effekt der LFD auf die IBS-Symptome zu erfassen.

Beim nächsten Termin wurde die verblindete CLE-Untersuchung durchgeführt. Der Ablauf der Untersuchung ist unter 2.2.2.1 Untersuchungsablauf beschrieben. Hierbei wurden die Patienten in zwei Kohorten unterteilt. Patienten, die auf eines der Lebensmittel in der CLE reagierten, wurden als CLE+ klassifiziert. Erfolgte keine Reaktion, so wurden sie als CLE- klassifiziert. Die Ergebnisse der CLE-Untersuchung wurde den Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht mitgeteilt, erst nach Abschluss der verblindeten Diäten wurden die Patienten über die Untersuchungsergebnisse unterrichtet.

Im Anschluss an die CLE-Untersuchung erhielten alle Patienten die Diätlisten und Anweisungen für die jeweils 14-tägigen Diäten RAD und PD. Die Reihenfolge der Durchführung wurde randomisiert, wie unter 2.4.2.2. Randomisierung und Verblindung der Diäten beschrieben. Zwischen den Diäten wurde eine 14-tägige Wash-out-Phase eingehalten, während derer die Patienten keine spezielle Diät einhielten und sich wie vor Eintritt in die Studie ernährten. Nach jeder Diät wurden jeweils von den Patienten die Scoring-Fragebögen ausgefüllt, um die Effekte der Diäten festzuhalten.

Im Anschluss an die letzte Diät stellten sich die Patienten erneut vor. In einem Gespräch wurden den Patienten die Ergebnisse der CLE-Untersuchung und auch der anschließenden Diäten mitgeteilt. Die Patienten der Gruppe CLE+ führten die Diät RAD mindestens 3 Monate lang weiter. Die Patienten der Gruppe CLE- führten probatorisch eine weizenfreie Diät für 3 Monate durch.

Nach Abschluss der mindestens 3-monatigen RAD erfolgte eine Vorstellung der Patienten zur Besprechung des Diäterfolgs. Zudem wurde eine abschließende Erhebung der Symptome anhand der Fragebögen durchgeführt.

2.4.2 Verblindung

2.4.2.1 Verblindung der Nahrungsmittlexposition

Die Nahrungsmittelantigene sowie die Kontrolllösung wurden während der CLE randomisiert und für die Untersucher verblindet auf die Darmschleimhaut aufgetragen, mit Ausnahme von Milch, die wegen der Farbe erkennbar blieb. Die Einwegspritzen mit Testsubstanzen wurden randomisiert außerhalb des Untersuchungsraums befüllt und mit Ziffern gekennzeichnet. Die Randomisierung erfolgte mittels Zufallszuteilungsregel (Schulz und Grimes 2007).

2.4.2.2. Randomisierung und Verblindung der Diäten

Die Reihenfolge der Diäten RAD und PD wurde ebenfalls mittels Zufallszuteilungsregel (Schulz und Grimes 2007) randomisiert. Den Patienten wurde vor Durchführung der Diäten lediglich die Bezeichnungen der Diäten mit den Namen „Rot“ oder „Grün“ mitgeteilt. Die Patienten führten somit beide Diäten ohne Wissen über die Wahl der Zielantigene der Diät durch.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und CLE

170 Patienten hatten sich zur Studienteilnahme angemeldet, 46 Patienten vollendeten die Studie. 36 dieser Patienten reagierten in der CLE auf eines der Nahrungsmittel (CLE+, 78%), 10 Patienten zeigen keine Reaktion (CLE-, 22%). 28 der 36 CLE+-Patienten zeigten hierbei eine Reaktion auf Weizen (CLE+w, 78%), 8 Patienten reagierten auf ein anderes Nahrungsmittel (CLE+o, 22%), also entweder auf Hefe (n=4, 11%), Kuhmilch (n=3, 8%) oder Soja (n=1, 3%). Verglichen wurden die Studienpatienten mit 23 gesunden Kontrollpatienten (HC). Die Kohortenbildung ist in Abbildung 3 (S. 23) grafisch dargestellt.

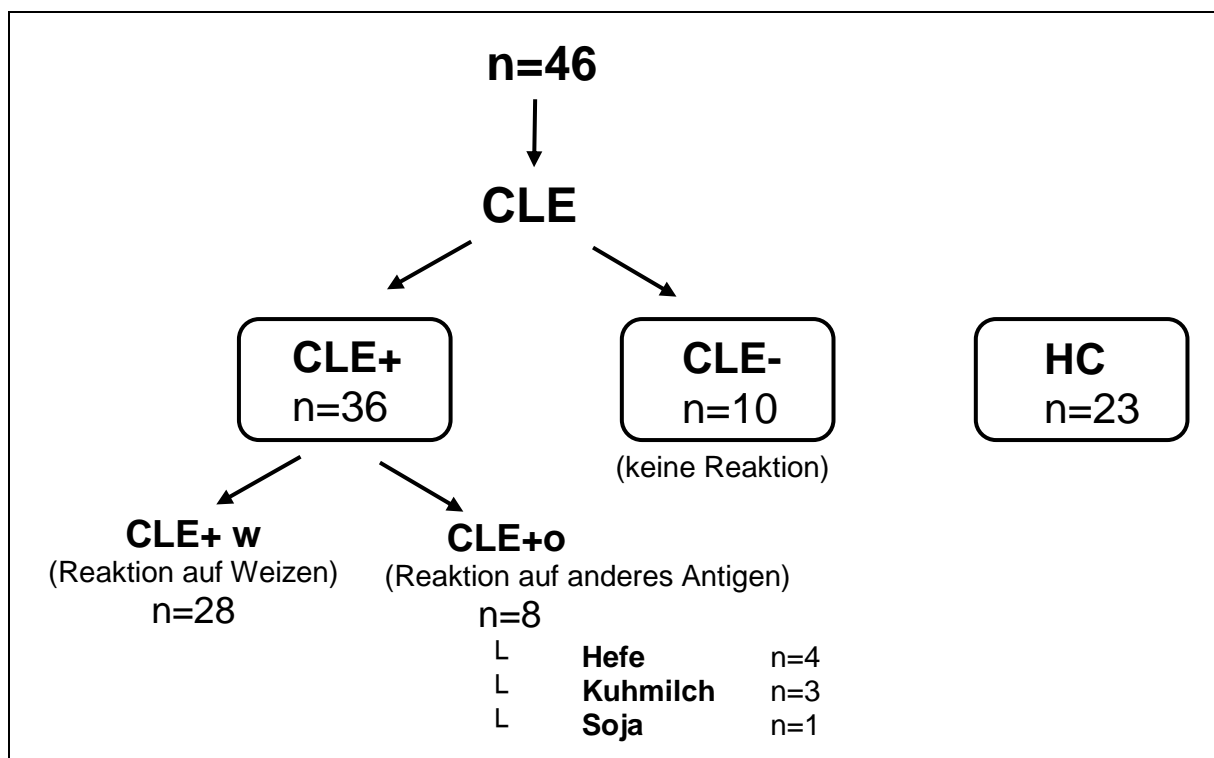


Abbildung 3: Kohorten

Bei der vergleichenden Betrachtung der Kohorten CLE- und CLE+ (s. Tabelle 1 (S. 24)) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im durchschnittlichen Alter der Patienten. Auch im Vergleich der Baseline-Scores der Symptomfragebögen zu Beginn der Studie fanden sich keine signifikanten Differenzen.

Beide Kohorten zeigten in allen Scoring-Instrumenten signifikant erhöhte Scores im Vergleich zu den HC:

Bei dem Francis-IBS-SSS lagen die HC mit $33,1 \pm 15,2$ im Normbereich, während sowohl CLE+ mit $307,6 \pm 72,9$ ($p < 0,001$) als auch CLE- mit $320,3 \pm 87,5$ ($p < 0,001$) im Vergleich hiermit signifikant erhöhte Werte zeigten. Ebenso gaben die beiden Testgruppen bei der PHQ12SS

im Vergleich mit den HC signifikant erhöhte Werte an (HC: $2,8 \pm 1,9$; CLE+: $7,9 \pm 4,4$ ($p < 0,001$); CLE-: $8,3 \pm 3,3$ ($p < 0,001$)). Analog dazu waren auch die Werte bei der HAD anxiety subscale (HC: $5,2 \pm 2,3$; CLE+: $8,4 \pm 4,1$ ($p = 0,004$); CLE-: $9,8 \pm 2,0$ ($p = 0,001$)) und der HAD depressive subscale (HC: $1,4 \pm 1,6$; CLE+: $5,9 \pm 3,9$ ($p < 0,001$); CLE-: $7,5 \pm 4,2$ ($p < 0,001$)) bei den Testgruppen signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen.

Tabelle 1: Demografische Daten und durchschnittliche Baseline Symptom-Scores zu Beginn der Studie

	CLE+ n=36, weiblich: 23	CLE- n=10 weiblich: 9	HC n=23 weiblich: 8
Durchschnittliches Alter (Jahre) (min-max)	47,5 (21-83)	← ns → 42,2 (27-54)	33,1 (22-65)
Francis-IBS-SSS Baseline (min-max)	307,6 (148-442)	← ns → 320,3 (183-458)	25,7 (0-106)
PHQ12SS Baseline (min-max)	7,9 (1-19)	← ns → 8,3 (4-13)	2,8 (0-7)
HAD anxiety subscale Baseline (min-max)	8,4 (0-17)	← ns → 9,8 (6-13)	5,2 (2-11)
HAD depressive subscale Baseline (min-max)	5,9 (0-17)	← ns → 7,5 (1-16)	1,4 (0-6)

ns: nicht signifikant ($p > 0,05$)

4 der 10 Patienten der Kohorte CLE- führten die probatorische 3-monatige weizenfreie Diät nicht konsequent durch und sendeten uns anschließend keine adäquat ausgefüllten Fragebögen zu. Anamnestisch bestand bei diesen Patienten unveränderte Symptomschwere verglichen mit dem Beginn der Studie. Die Berechnungen der Auswirkung der 3-monatigen RAD bei dieser Kohorte basiert daher auf der Fallzahl $n=6$.

3.2 Ausschlussdiäten

3.2.1 Francis IBS-SSS

Die Ergebnisse der Francis IBS-SSS Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Studie sind in Tabelle 2 (S. 26) aufgeführt.

In der übergreifenden Betrachtung aller Patienten, die eine positive Reaktion in der CLE gezeigt hatten (CLE+, n=36), zeigte sich anhand des IBS-SSS im Vergleich zur Baseline $307,6 \pm 72,9$ eine stärkere Symptomreduktion unter der 2-wöchigen RAD $193,3 \pm 99,3$ ($p < 0,001$) als unter LFD $224,5 \pm 87,9$ ($p < 0,001$). Nach mindestens 3-monatiger RAD verringerte sich die Symptomlast deutlich weiter auf $127,6 \pm 85,5$ ($p < 0,001$). Die PD zeigte mit $290 \pm 82,6$ ($p = 0,103$) keine wesentliche Symptomreduktion. Der Verlauf der Symptom-Scores in der Kohorte CLE+ ist in Abbildung 4 (S. 25) dargestellt.

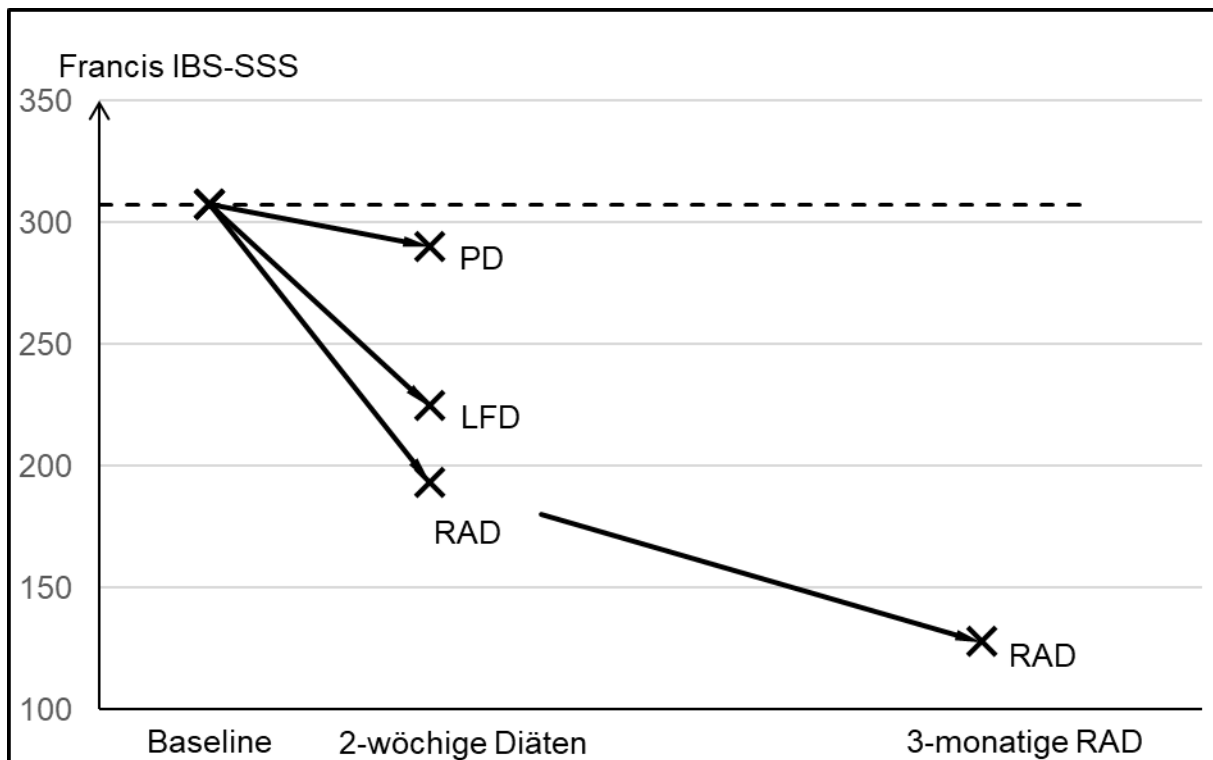


Abbildung 4: Symptom-Scores Francis-IBS-SSS der Kohorte CLE+ zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

In der Untergruppe der Patienten mit Reaktion auf Weizen (CLE+w, n=28) zeigte sich nach LFD eine Verbesserung der Symptomatik von Baseline $308,1 \pm 67,7$ auf $220,1 \pm 94,0$ ($p < 0,001$). Nach der 2-wöchigen RAD fiel der Score ebenfalls deutlicher auf $189,4 \pm 101,0$ ($p < 0,001$) und nach 3-monatiger RAD zeigte sich eine weitere Reduktion auf $148,9 \pm 85,4$ ($p < 0,001$). Nach PD $291,6 \pm 84,1$ ($p = 0,112$) zeigte sich auch hier keine wesentliche Symptomreduktion. Ein Noceboeffekt trat nicht ein.

Auch die Untergruppe der Patienten mit Reaktion auf ein anderes Nahrungsmittel als Weizen (CLE+o, n=8) zeigte ähnliche Diäterfolge. Von Baseline $305,7 \pm 96,1$ fielen die Scores nach LFD auf $242,8 \pm 59,3$ ($p = 0,188$), aber nach RAD konnte eine stärkere Reduktion auf $207,3 \pm 99,4$ ($p = 0,156$) beobachtet werden. Nach 3-monatiger RAD fielen die Scores weiter ab auf $60,9 \pm 41,3$ ($p = 0,031$). Die PD $285,1 \pm 83,9$ ($p = 0,688$) erzielte auch hier keine wesentliche Besserung. In dieser Gruppe zeigte sich also wie erwartet, dass die LFD weniger effektiv ausfiel als die RAD, da das in der CLE nachgewiesene Antigen in der LFD zumindest in Teilen nicht weggelassen wurde.

Bei den Patienten ohne Reaktion auf ein Nahrungsmittel bei der CLE (CLE-, n=10) führte keine der Diäten zu signifikanter Symptomreduktion (Baseline $320,3 \pm 87,5$; LFD $287,7 \pm 83,6$ ($p = 0,143$); RAD $291,7 \pm 114,4$ ($p = 0,266$); PD $290,9 \pm 114,1$ ($p = 0,375$); 3-monatige RAD $330,0 \pm 80,7$ ($p = 1,000$)).

Tabelle 2: Durchschnittliche Scores des Francis IBS-SSS zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

	CLE+ n= 36	CLE+ w n=28	CLE+ o n=8	CLE- n=10
Baseline Mittelwert \pm SD (min-max)	307,6 \pm 73 (148-442)	308,1 \pm 68 (148-442)	305,7 \pm 96 (191-428)	320,3 \pm 88 (183-458)
LFD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	224,5 \pm 88 (103-412)	220,1 \pm 94 (103-412)	242,8 \pm 59 (182-307)	287,7 \pm 84 (169-410)
RAD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	193,3 \pm 99 (56-395)	189,4 \pm 101 (56-395)	207,3 \pm 99 (71-332)	291,7 \pm 114 (141-485)
PD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	290,0 \pm 83 (110-453)	291,6 \pm 84 (150-453)	285,1 \pm 84 (110-357)	290,9 \pm 114 (125-489)
RAD (3 Monate) Mittelwert \pm SD (min-max)	127,6 \pm 86 (0-363)	148,9 \pm 85 (37-363)	60,9 \pm 41 (0-128)	330,0 \pm 81 (200-441)

3.2.2 PHQ12SS

Die Ergebnisse der PHQ12SS Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Studie sind in Tabelle 3 (S. 28) aufgeführt.

In der übergreifenden Kohorte aller CLE+-Patienten (CLE+, n=36) konnte anhand des PHQ12SS eine signifikante Reduktion der Symptome von Baseline $7,9 \pm 4,4$ auf $5,6 \pm 4,2$ ($p=0,002$) durch die 2-wöchige RAD gezeigt werden. Im Gegensatz hierzu führte die Durchführung der LFD $6,3 \pm 4,0$ ($p=0,280$) zu keiner signifikanten Besserung. Mit der Fortführung der RAD über mindestens 3 Monate fielen die Scores deutlich weiter auf $4,1 \pm 2,9$ ($p=0,001$), diese Werte unterschieden sich nicht mehr signifikant von denen der HC ($2,8 \pm 1,9$ ($p=0,197$)). Die PD erzielte mit $7,1 \pm 4,8$ ($p=0,204$) keine signifikante Veränderung der Symptome. Der Verlauf der Symptom-Scores in der Kohorte CLE+ ist in Abbildung 5 (S. 27) dargestellt.

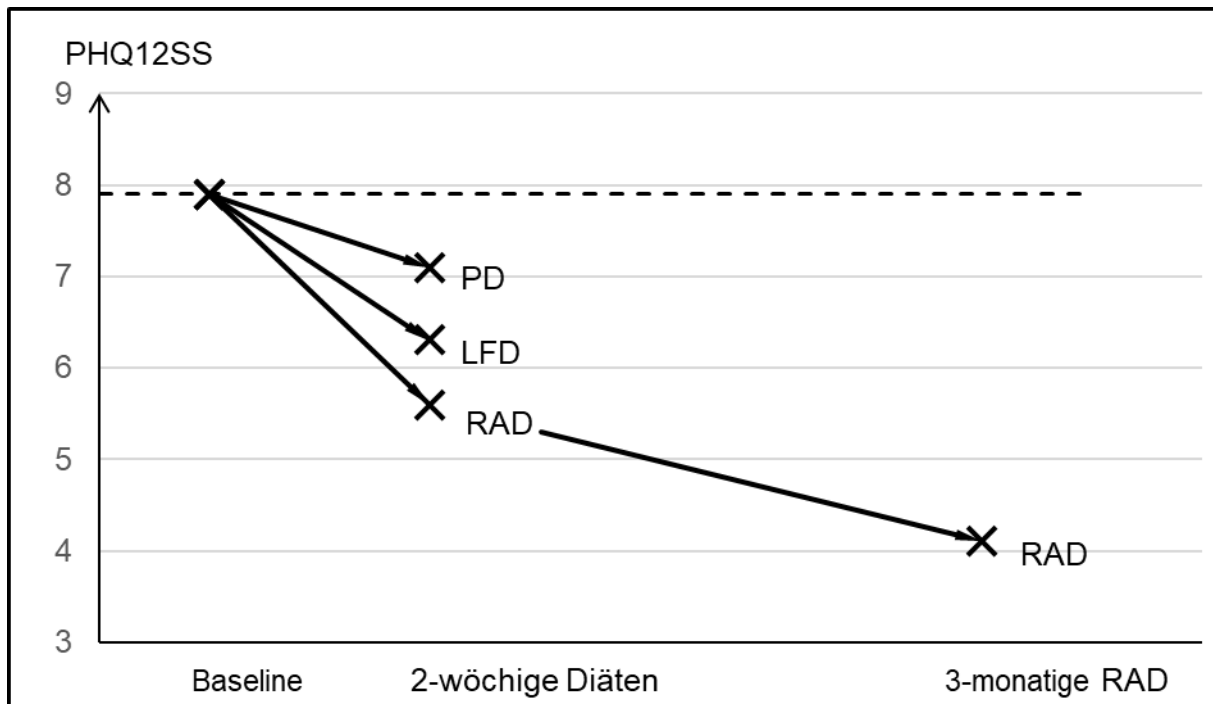


Abbildung 5: Symptom-Scores PHQ12SS der Kohorte CLE+ zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

In der Subgruppe mit Reaktion auf Weizen (CLE+w, n=28) zeigten sich analoge Effekte. Durchführung der 2-wöchigen RAD führte zur signifikanten Reduktion der Scores von Baseline $7,5 \pm 4,7$ auf $5,2 \pm 4,1$ ($p=0,002$), während die LFD zu geringerer, nicht signifikanter Reduktion auf $5,6 \pm 3,5$ ($p=0,190$) führte. Der langfristige Ausschluss der Nahrungsmittelantigene mittels RAD über mindestens 3 Monate führte zu weiteren Besserung auf $4,3 \pm 3,0$ ($p=0,016$), während die PD mit $6,8 \pm 5$ ($p=0,706$) kaum eine Veränderung herbeiführte.

Bei der Kohorte mit Reaktion auf ein anderes Nahrungsmittel als Weizen (CLE+o, n=8) sanken die Scores im Vergleich zur Baseline $9,6 \pm 2,4$ nach 2-wöchiger RAD auf $7,2 \pm 4,5$ ($p=0,531$), nach LFD hingegen blieben sie konstant bei $9,6 \pm 4,9$ ($p=0,813$). Erst die RAD über mindestens 3 Monate führte zu signifikanter Reduktion auf $3,6 \pm 2,7$ ($p=0,031$). Dass nach der 2-wöchigen RAD keine statistische Signifikanz erreicht wurde, ist am ehesten auf die kleine Kohorte (n=8) zurückzuführen. Die PD führte mit $8,3 \pm 4,4$ ($p=0,625$) zu keiner signifikanten Änderung.

Bei Patienten ohne Reaktion in der CLE (CLE-, n=10) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des PHQ12SS nach den jeweiligen Diäten (Baseline $8,3 \pm 3,3$; LFD $8,2 \pm 2$ ($p=0,730$); RAD $8,0 \pm 3,5$ ($p=0,533$); PD $8,1 \pm 4,1$ ($p=0,988$); 3-monatige RAD $8,7 \pm 3,3$ ($p=1,000$)).

Tabelle 3: Durchschnittliche Scores des PHQ12SS zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

	CLE+ n= 36	CLE+ w n=28	CLE+ o n=8	CLE- n=10
Baseline Mittelwert \pm SD (min-max)	$7,9 \pm 4,4$ (1-19)	$7,5 \pm 4,7$ (1-19)	$9,6 \pm 2,4$ (6-13)	$8,3 \pm 3,3$ (4-13)
LFD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$6,3 \pm 4,0$ (0-16)	$5,6 \pm 3,5$ (0-12)	$9,6 \pm 4,9$ (4-16)	$8,2 \pm 2,0$ (4-10)
RAD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$5,6 \pm 4,2$ (1-17)	$5,2 \pm 4,1$ (1-17)	$7,2 \pm 4,5$ (1-14)	$8,0 \pm 3,5$ (2-12)
PD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$7,1 \pm 4,8$ (0-18)	$6,8 \pm 5,0$ (0-18)	$8,3 \pm 4,4$ (1-14)	$8,1 \pm 4,1$ (2-14)
RAD (3 Monate) Mittelwert \pm SD (min-max)	$4,1 \pm 2,9$ (0-9)	$4,3 \pm 3,0$ (0-9)	$3,6 \pm 2,7$ (1-9)	$8,7 \pm 3,3$ (4-13)

3.2.3 HADS

3.2.3.1 HAD anxiety subscale

Die Ergebnisse der HADS anxiety subscale Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Studie sind in Tabelle 4 (S. 30) aufgeführt.

In der Gesamtgruppe aller CLE+-Patienten (CLE+, n=36) wurden durch die 2-wöchige RAD die Symptom-Scores signifikant von Baseline $8,4 \pm 4,1$ auf $6,5 \pm 4,4$ ($p=0,002$) reduziert. Die Reduktion durch LFD auf $7,2 \pm 3,5$ ($p=0,062$) war nicht signifikant. Die Fortführung der RAD über mindestens 3 Monate führte zu Reduktion auf $5,1 \pm 4,4$ ($p<0,001$). Die PD zeigte mit $7,8 \pm 4,2$ ($p=0,240$) nur einen zu erwartenden geringen Effekt. Der Verlauf der Symptom-Scores in der Kohorte CLE+ ist in Abbildung 6 (S. 29) dargestellt.

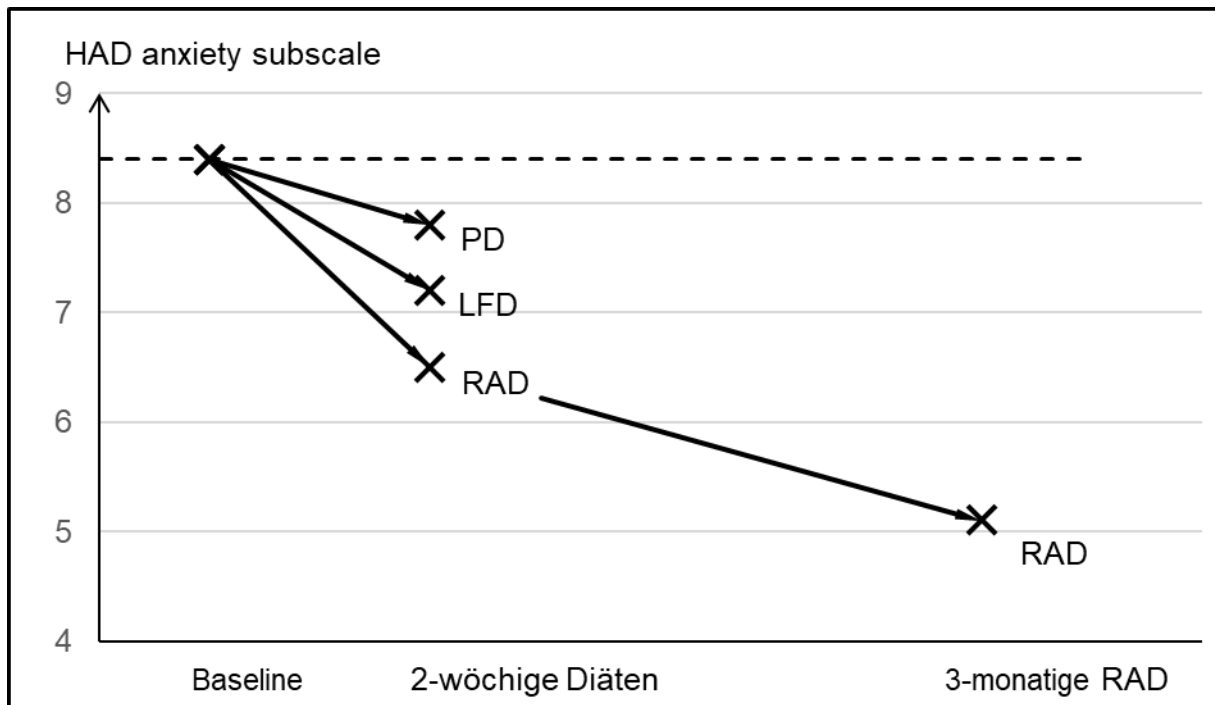


Abbildung 6: Symptom-Scores HAD anxiety subscale der Kohorte CLE+ zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

Bei Betrachtung der Subgruppe mit Reaktion auf Weizen (CLE+w, n=28) wurde durch die 2-wöchige RAD eine signifikante Senkung der Scores von Baseline $8,4 \pm 4,2$ auf $6,5 \pm 4,0$ ($p=0,003$) festgestellt. LFD führte zur Symptomreduktion auf $6,8 \pm 3,6$ ($p=0,109$), dies erwies sich als nicht signifikant. Nach mindestens 3-monatiger RAD waren die Scores auf $5,5 \pm 4,5$ ($p=0,001$) gefallen, die PD bleibt mit $8,1 \pm 4,1$ ($p=0,368$) nahezu wirkungslos.

In der Subgruppe der Patienten, die auf andere Nahrungsmittel reagierten (CLE+o, n=8), war ein nicht signifikantes Absinken der Scores von Baseline $8,4 \pm 4,2$ auf $6,4 \pm 5,9$ ($p=0,375$) nach 2-wöchiger RAD zu beobachten. Nach LFD hingegen zeigte sich ein Anstieg der Symptomlast auf $9,2 \pm 2,8$ ($p=0,500$). Die mindestens 3-monatige RAD verursachte eine ganz deutliche Reduktion auf $3,9 \pm 4,1$ ($p=0,063$). Die PD führte zur Senkung der Scores auf $6,7 \pm 4,9$ ($p=0,344$). Keine dieser Reduktion war statistisch signifikant, möglicherweise bedingt durch die kleine Zahl der Patienten.

In der Kohorte der Patienten ohne Reaktion auf ein Nahrungsmittel in der CLE (CLE-, n=10) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Symptom-Scores (Baseline $9,8 \pm 2,0$; LFD $10,0 \pm 2,7$ ($p=0,844$); RAD $9,1 \pm 3,0$ ($p=0,766$); PD $10,4 \pm 3,0$ ($p=0,336$); 3-monatige RAD $10,2 \pm 3,0$ ($p=0,500$)).

Tabelle 4: Durchschnittliche Scores der HAD anxiety subscale zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

	CLE+ n= 36	CLE+ w n=28	CLE+ o n=8	CLE- n=10
Baseline Mittelwert \pm SD (min-max)	$8,4 \pm 4,1$ (0-17)	$8,4 \pm 4,2$ (2-17)	$8,4 \pm 4,2$ (0-13)	$9,8 \pm 2,0$ (6-13)
LFD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$7,2 \pm 3,5$ (1-16)	$6,8 \pm 3,6$ (1-16)	$9,2 \pm 2,8$ (6-13)	$10,0 \pm 2,7$ (5-13)
RAD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$6,5 \pm 4,4$ (0-18)	$6,5 \pm 4,0$ (0-13)	$6,4 \pm 5,9$ (0-18)	$9,1 \pm 3,0$ (4-13)
PD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$7,8 \pm 4,2$ (0-15)	$8,1 \pm 4,1$ (1-14)	$6,7 \pm 4,9$ (0-15)	$10,4 \pm 3,0$ (6-14)
RAD (3 Monate) Mittelwert \pm SD (min-max)	$5,1 \pm 4,4$ (0-15)	$5,5 \pm 4,5$ (0-15)	$3,9 \pm 4,1$ (0-11)	$10,2 \pm 3,0$ (6-14)

3.2.3.2 HAD depressive subscale

Die Ergebnisse der HAD depressive subscale Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Studie sind in Tabelle 5 (S. 32) aufgeführt.

In der übergreifenden Kohorte aller Patientin mit positiver CLE-Reaktion (CLE+, n=36) konnte ein Absinken der HAD depressive subscale von Baseline $5,9 \pm 3,9$ auf $4,8 \pm 3,2$ ($p=0,080$) nach 2-wöchiger RAD beobachtet werden. Die LFD führte zur Reduktion auf $5,3 \pm 3,5$ ($p=0,375$). Die mindestens 3-monatige RAD führte zur signifikanten Verminderung der Symptom-Scores auf $3,0 \pm 3,1$ ($p=0,006$), die PD führte hingegen zu einem Anstieg der Scores auf $6,6 \pm 4$ ($p=0,343$). Der Verlauf der Symptom-Scores in der Kohorte CLE+ ist in Abbildung 7 (S. 31) dargestellt.

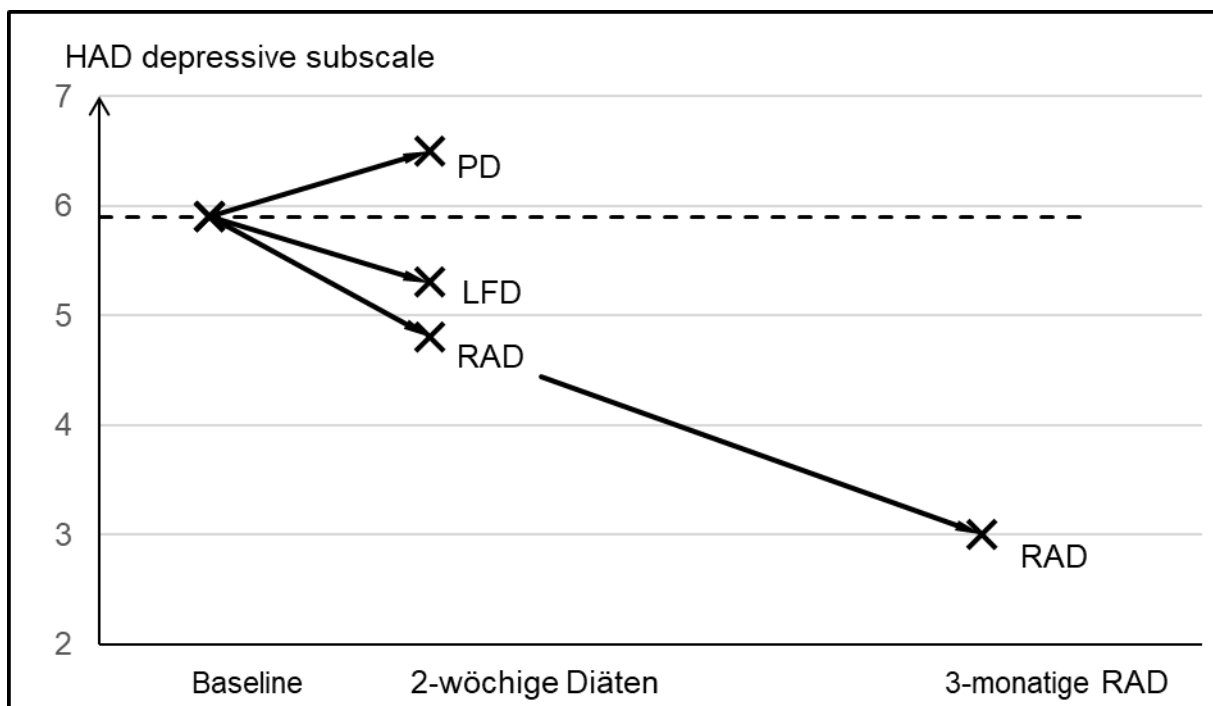


Abbildung 7: Symptom-Scores HAD anxiety subscale der Kohorte CLE+ zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

Bei Patienten mit Reaktion auf Weizen (CLE+w, n=28) führte die 2-wöchige RAD zu einem signifikanten Absinken der Symptom-Scores von Baseline $5,9 \pm 3,9$ auf $5,0 \pm 3,2$ ($p=0,042$). Durch LFD erfolgte eine nicht signifikante Reduktion auf $5,3 \pm 3,7$ ($p=0,529$). Die RAD über mindestens 3 Monate verursachte eine weitere, dann statistisch signifikante Verminderung der Symptomschwere auf $3,5 \pm 3,3$ ($p=0,025$). Die PD verursachte hingegen eine Erhöhung der Scores auf $7,0 \pm 4,3$ ($p=0,139$).

Patienten mit Reaktion auf ein anderes Antigen als Weizen (CLE+o, n=8) zeigten keine signifikanten Veränderungen der Symptom-Scores durch die Diäten. Von Baseline $5,9 \pm 4,1$ fielen die Scores durch die 2-wöchige RAD auf $4,3 \pm 3,3$ ($p=0,797$), durch die LFD auf $5,2 \pm 2,9$ ($p=0,500$) und nach mindestens 3-monatiger RAD auf $1,6 \pm 1,5$ ($p=0,156$). Die PD führte zur Reduktion auf $4,9 \pm 2,2$ ($p=0,656$). Trotz des ganz erheblichen Abfalls der Werte nach der mindestens 3-monatiger RAD auf $1,6 \pm 1,5$ ($p=0,156$) waren die Daten nicht signifikant. Dieses ist ausschließlich auf die kleine Zahl dieser Kohorte zurückzuführen, zeigt aber den Trend zur ganz deutlichen Besserung.

In der Gruppe der Patienten ohne Reaktion auf ein Nahrungsmittel in der CLE (CLE-, n=10) führte die LFD zu einer nicht signifikanten Reduktion der Symptom-Scores von Baseline $7,5 \pm 4,2$ auf $6,4 \pm 3,2$ ($p=0,242$). Die 2-wöchige RAD führte zur signifikanten Reduktion auf $6,0 \pm 4,0$ ($p=0,023$). Die PD führte mit $7,7 \pm 4,8$ ($p=1,000$) zu keiner signifikanten Veränderung. Die 3-monatige RAD führte zu einer ganz leichten, nicht signifikanten Senkung der Scores auf $7,2 \pm 5,0$ ($p=1,000$).

Tabelle 5: Durchschnittliche Scores der HAD depressive subscale zu Beginn der Studie (Baseline) sowie nach den jeweiligen Diäten

	CLE+ n= 36	CLE+ w n=28	CLE+ o n=8	CLE- n=10
Baseline Mittelwert \pm SD (min-max)	$5,9 \pm 3,9$ (0-17)	$5,9 \pm 3,9$ (0-17)	$5,9 \pm 4,1$ (2-13)	$7,5 \pm 4,2$ (1-16)
LFD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$5,3 \pm 3,5$ (0-12)	$5,3 \pm 3,7$ (0-12)	$5,2 \pm 2,9$ (2-9)	$6,4 \pm 3,2$ (1-11)
RAD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$4,8 \pm 3,2$ (0-10)	$5,0 \pm 3,2$ (1-10)	$4,3 \pm 3,3$ (0-8)	$6,0 \pm 4,0$ (1-14)
PD (2 Wochen) Mittelwert \pm SD (min-max)	$6,6 \pm 4,0$ (1-16)	$7,0 \pm 4,3$ (1-16)	$4,9 \pm 2,2$ (1-8)	$7,7 \pm 4,8$ (0-14)
RAD (3 Monate) Mittelwert \pm SD (min-max)	$3,0 \pm 3,1$ (0-10)	$3,5 \pm 3,3$ (0-10)	$1,6 \pm 1,5$ (0-4)	$7,2 \pm 5,0$ (1-15)

3.2.5 Persönliches Wohlbefinden

Nach 3-monatiger RAD zeigte sich bei den CLE+-Patienten eine starke Verbesserung des persönlichen Wohlbefindens anhand der VAS von Baseline 100% auf $17,1 \pm 18,2\%$ ($p<0,001$). In der Untergruppe CLE+w sank der Score auf $19,0 \pm 18,9\%$ und in der Untergruppe CLE+o auf $8,3 \pm 11,3\%$. Die Patienten der Kohorte CLE- gaben weiterhin eine Belastung durch die Symptome von 100% an.

4. Diskussion

IBS ist eine Erkrankung mit einem vielseitigen Beschwerdebild, was nicht nur die Eingruppierung, den Vergleich und die Verlaufsbeobachtung der Symptome schwierig gestaltet, sondern auch eine klare Diagnosefindung und insbesondere die Beurteilung eines etwaigen Therapieerfolges. Auch der Vergleich von Studien und Daten verschiedener Zentren wird durch den Mangel an Standardisierung in der Diagnosefindung und der Beurteilung der Symptomschweregrade erschwert (Francis et al. 1997). Einen wesentlichen Schritt zur einheitlichen Eingruppierung der IBS-Symptome bildet die Verwendung der Rom-Kriterien (Soares 2014; Drossman 2006). Selbst nachdem dieses gelingt, fehlten bis vor Kurzem standardisierte Messinstrumente zur Definition und zum Verständnis der zugrundeliegenden Erkrankung. Hierbei werden verschiedene Symptomauslöser angenommen. Zur Differenzialdiagnose zählen postinfektiöse Dünndarmveränderungen, Nahrungsmittelsensibilitäten, Hypersensibilitäten des viszerale Nervensystems, Überbeanspruchung der Hirn-Darm-Achse und psychosoziale Faktoren (Giorgio et al. 2016; Camilleri 2012; Barbara et al. 2011; Camilleri et al. 2012).

Ein Teil der IBS-Patienten, deren Größe und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv bisher nicht bekannt ist, gibt an, dass ihre Symptome nahrungsabhängig auftreten. Daher geht man seit einiger Zeit davon aus, dass Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei dieser Untergruppe eine Rolle spielen. Nicht zuletzt wurde diese Annahme durch den partiellen Therapieerfolg der Low-FODMAP-Diäten (Shepherd und Gibson 2006; Shepherd et al. 2008; Halmos et al. 2014; Varjú et al. 2017) unterstützt. Erst nach Veröffentlichung der Pilotstudie zur Detektion von Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei IBS mithilfe der CLE (Fritscher-Ravens et al. 2014) war eine objektivierbare, pathologische Reaktion unter standardisierten Bedingungen für diesen Teil der IBS-Patienten nachweisbar. Allerdings wurde nun auch von einigen Autoren folgerichtig die Durchführung von standardisierten RCTs mit objektiver Symptomerfassung zur Validierung der Ergebnisse gefordert (Wallace et al. 2014), die es allerdings bisher nicht gab.

Die Nachfolgestudie (Fritscher-Ravens et al. 2019), die Grundlage dieser Arbeit ist, widmet sich nicht nur der systematischen Untersuchung der Wertigkeit der CLE als Mittel zur Diagnosefindung einer bisher unerkannten Nahrungsmittelunverträglichkeit bei IBS-Patienten, sondern erstmalig auch dem standardisierten und objektivierbaren Nachweis des Therapieerfolgs unter randomisierten, verblindeten Bedingungen. Bei diesem Nachweis wird sowohl zwischen den Nahrungsmitteln als auch zwischen den einzelnen somatischen, psychologischen und psychosomatischen Symptomen differenziert. Untersucht wurden drei verschiedene Diätregime: Low-FODMAP-Diät, Ausschluss des in der CLE „reagierenden“ Antigens und eine Placebodiät. Diese Ergebnisse wurden mithilfe anerkannter und

international etablierter Fragebögen-Messinstrumente nach Verblindung und Placebokontrolle bei der CLE und den Diäten gewonnen. Allerdings führte der enorm hohe Aufwand des wiederholten Ausfüllens der verschiedenen Fragebögen zu einer hohen Rate an Studienabbrechern (73%), sodass lediglich 46 der initial 170 Patienten alle Teile der Studie vollständig abschlossen, was die Durchführung und den Zeitaufwand sehr schwierig gestaltete.

In der aktuellen Studie wurde die CLE als Goldstandard verwendet, um Patienten, die auf spezielle Nahrungsmittel reagieren, zu identifizieren. Während bei der Vorgängerstudie 22 von 36 Patienten (61%) eine positive Reaktion in der CLE zeigten, reagierten in der aktuellen Studie 36 von 46 Patienten (78%) auf eines der Nahrungsmittel. Die erhöhte Rate an Patienten mit Nahrungsmittelunverträglichkeit in der aktuellen Kohorte liegt mutmaßlich in der gezielteren Vorauswahl der Patienten mit intensiven Voruntersuchungen, etwa zum Ausschluss einer postinfektiösen Genese oder der Überlagerung mit anderen Erkrankungen, begründet.

In der aktuellen Untersuchung reagierten 78% der CLE+ Patienten auf Weizen, 22% auf ein anderes Nahrungsmittel. Dies bestätigt die früheren Ergebnisse, dass Weizen das am häufigsten zu abdominalen Beschwerden führende Nahrungsmittelantigen bei IBS-Patienten ist (Fritscher-Ravens et al. 2014). Gluten wurde nicht mittels CLE getestet, da bereits nach der Pilotstudie klar war, dass die Reaktionszeit auf dieses Antigen deutlich länger dauert als die auf maximal 30 Minuten beschränkte Untersuchungszeit. Diese Beschränkung liegt darin begründet, dass das benötigte Fluorescein nach dieser Zeit keine verlässlichen Ergebnisse mehr bringen kann (Becker et al. 2008). Die Reaktion auf Gluten benötigt nach unseren Erfahrungen und laut Autoren aktuell laufender Studien deutlich länger.

Während der CLE-Untersuchung konnte bestätigt werden, dass die Reaktion auf das Nahrungsmittel unabhängig von der Art des getesteten Antigens unter Ausschluss des Glutens strikt gleichartig verläuft. Die Ergebnisse der Scoring-Fragebögen zeigen zudem auf, dass der Symptomverlauf und das Ansprechen auf die Ausschlussdiät jeweils unabhängig von der Art des jeweiligen Nahrungsmittels waren.

Der Therapieerfolg der Auslassdiäten wurde durch die oben erwähnten international etablierten Scoring-Fragebögen (Francis IBS-SSS, HADS, PHQ12SSS, VAS) zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie gemessen (vor Beginn und nach jedem der verblindet durchgeführten Diätzeiträume), sodass ein objektiver statistischer Vergleich der Effekte der verschiedenen Diäten (LFD versus RAD versus PD) auf die verschiedenen Symptome gewährleistet werden konnte. Hierbei wurden die somatischen Beschwerden, die durch IBS ausgelöst werden können (Francis IBS-SSS (Francis et al. 1997)), untersucht. Außerdem

wurden die psychologischen Symptome (HADS (Zigmond und Snaith 1983)), die psychosomatischen Symptome (PHQ12SSS (Spiller et al. 2010)) sowie das gesamtheitliche Wohlbefinden (VAS (Bengtsson et al. 2007)) beurteilt.

Sowohl in der Gesamtkohorte CLE+ sowie den beiden Untergruppen CLE+w und CLE+o konnte gezeigt werden, dass die gezielte Ausschlussdiät RAD bereits nach 14 Tagen eine wesentlich stärkere Symptombesserung erzielt als die LFD. Mittels Verblindung und Randomisierung konnten Placeboeffekte hierbei weitestgehend ausgeschlossen werden. Dies ist besonders deutlich in der Gruppe CLE- nach der 3-monatigen probatorischen weizenfreien Diät erkennbar. In dieser Gruppe trat während der 2-wöchigen Diäten eine milde Besserung der Symptome auf, was am ehesten auf einen Placeboeffekt zurückzuführen ist. Während der 3-monatigen probatorischen Diät wurden die Beschwerden allerdings wieder deutlich schlimmer, zum Großteil steigerten sich die Symptome sogar noch über ihr Ausgangsniveau. Dies deutet darauf hin, dass etwaige Placeboeffekte bei den Diäten über die lange Dauer von 3 Monaten nichtmehr wirken. Aufgrund der ohnehin für die Patienten beschwerlichen Durchführbarkeit der Studie wurde zur Förderung der Compliance auf eine Langzeitbeobachtung der Effekte der PD und der LFD verzichtet, da diese besonders schwer zu ertragen waren. Andere Autoren hatten ebenfalls den 2-wöchigen Zeitraum für die Diät als ausreichend beurteilt (Dionne et al. 2018). Es ist anzunehmen, dass bei bereits nach 2 Wochen bestehendem, deutlich besserem, Ansprechen auf die RAD als auf die LFD auch in einer Langzeitbeobachtung die RAD bessere Ergebnisse bei der Symptomlinderung als die LFD herbeiführt.

Bemerkenswert ist, dass sich der gezielte Ausschluss des identifizierten Nahrungsmittels mittels RAD als deutlich effektiver erweist als das Vermeiden ganzer Nahrungsmittelgruppen, wie es bei der LFD vorgesehen ist. Bei Patienten mit CLE-Reaktion auf Weizen (CLE+w) führte die LFD zu einer Verbesserung der somatischen Symptome anhand des Francis IBS-SSS von Baseline $308,1 \pm 67,7$ auf $220,1 \pm 94,0$ ($p < 0,001$). Die RAD hingegen führte zu einer deutlich stärkeren Reduktion auf $189,4 \pm 101,0$ ($p < 0,001$), nach 3-monatiger RAD sogar auf $148,9 \pm 85,4$ ($p < 0,001$). Hierbei ist anzunehmen, dass die Patienten bei der LFD aufgrund des Verbots von Gluten auch Weizen in großen Teilen mieden. Da aber auch in glutenfreien Produkten, welche zum Beispiel durch Gluten-Hydrolyse hergestellt werden (Calasso et al. 2018), weiterhin andere Weizen-Bestandteile enthalten sein können, erweist sich die LFD dabei als deutlich weniger effektiv als die RAD. Dass ein Anteil der IBS-Patienten eine Weizensensitivität aufweist, deckt sich mit den Ergebnissen einiger anderer Autoren (Catassi et al. 2017; Bischoff und Crowe 2005; Carroccio et al. 2013).

Dass die LFD auch in der Kohorte CLE+o moderate Effekte zu verweisen hat, ist mutmaßlich ebenfalls auf der zufälligen aber hierdurch unkonsequenten Meidung des auslösenden Antigens zurückzuführen, während bei der RAD gezielt das Antigen konsequent vermieden wird.

In der Langzeitbeobachtung aller Patienten mit positiver Reaktion in der CLE (CLE+, n=36) zeigte sich nach 3 Monaten der Diät eine starke Reduktion der IBS-Symptome anhand des Francis-IBS-SSS: 3 Patienten zeigte vollständige Symptombefreiheit anhand des Fragebogens, 17% Prozent gaben eine Besserung der Symptome um 80-99% an, weitere 53% der Patienten eine Besserung um 50-79%. Lediglich zwei Patienten sprachen nicht auf die Diät an. Eine beweisbare Erklärung wurde nicht gefunden.

Ganz bemerkenswerterweise wurden nach der 2-wöchigen RAD niedrigere Sympton-Scores für Angst und Depressionen gemessen als nach der 2-wöchigen LFD. Von den Patienten selbst empfunden war der Erfolg der 3-monatigen RAD noch sehr viel stärker, als es die Fragebögen widerspiegeln: Anhand des „persönlichen Wohlbefindens“, gemessen mittels VAS, gaben 5 Patienten (14%) vollständige Symptombefreiheit an; weitere 58% meldeten eine Besserung der Symptome um 99-80% sowie 22% eine Besserung um 50-79%. Die oben beschriebenen 2 Patienten zeigten hier ebenfalls kein Ansprechen. Insgesamt werteten die Patienten nach der RAD ihre gesamte Zufriedenheit und die Beeinträchtigung durch die Erkrankung wesentlich positiver, als es anhand der etablierten Fragebögen messbar war.

Nach Durchführung der RAD konnte eine Verbesserung der somatischen Beschwerden anhand des Francis-IBS-SSS von 37% über alle Gruppen gezeigt werden. Diese Daten wurden allerdings bereits nach 2 Wochen erhoben, einer sehr kurzen Zeit, in der noch keine vollständige Adaptation an die neue Diät stattgefunden hatte und die Compliance nicht sichergestellt war. Nach 3 Monaten Ausschlussdiät waren die Symptome um durchschnittlich fast 60% gesunken. Dieses ist geringer als in der Vorstudie, hier wurde nach 6-monatiger RAD eine Symptomreduktion von 74%, bemessen an der Baseline, beobachtet (Fritscher-Ravens et al. 2014). Dies ist vermutlich in der nun kürzeren Diät-Dauer sowie der Verwendung von objektiven Messverfahren begründet. Nach Befragung ihres individuellen Wohlbefindens, also der Gesamtheit ihres Gesundheitszustandes und Wohlbefindens durch Evaluation mithilfe der VAS, gaben die CLE+ Patienten nach 3-monatiger RAD durchschnittlich eine Verbesserung um 83% seit Beginn der Studie an. Dies entspricht dem Ausmaß der Diäterfolge in der Vorgängerstudie.

Die LFD führte in der Gruppe CLE+w zu einer Besserung der somatischen Beschwerden (Francis-IBS-SSS) um durchschnittlich 29%. Auch wenn also nur die Patienten mit Reaktion auf Weizen herangezogen wurden, war die Besserung durch LFD deutlich weniger stark als

durch die RAD; nach RAD wurde nach 2 Wochen bereits eine Besserung um 39% angegeben. Über alle Gruppen führte die LFD zur Reduktion der Symptome um 27%. Diese Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen früherer Studien zur Low-FODMAP-Diät. In einer Studie von Böhn et. al. konnte eine Reduktion der Symptome anhand des Francis-IBSS um 24% durch die LFD erreicht werden. Allerdings wurde mit einer alternativen Kontrolldiät eine Besserung um 22% erreicht, die LFD führte daher nicht zu einer signifikant stärkeren Reduktion als die Kontrolldiät (Böhn et al. 2015). Eine weitere randomisierte und kontrollierte Studie von Eswaran et. al. belegte ähnliche Effekte, auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen LFD und alternativer Diät bezüglich des Endpunkts (Eswaran et al. 2016). In einer anderen Studie allerdings zeigten Staudacher et. al. in einem RCT die Überlegenheit einer LFD gegenüber einer Placebodiät. Hier wurden durch die LFD mit einer Reduktion der Symptome um 40% signifikant niedrigere IBS-SSS Scores erzielt als durch die PD (16%) (Staudacher et al. 2017b). In einer Metaanalyse von Varjú 2017 mit Einschluss aller bis dahin veröffentlichten klinischen Studien wurden signifikante Besserungen der Symptome, gemessen an der IBS-SSS, sowohl durch die LFD als auch durch Kontrolldiäten ermittelt (Varjú et al. 2017) .

Die LFD wurde durch eine Vielzahl an Veröffentlichungen und durch schnelle und einfache Verfügbarkeit von Informationen mittels Internet sehr bekannt und als mögliche Therapieoption bei IBS viel diskutiert. In der aktuellen Leitlinie der „Canadian Association of Gastroenterology“ über das Management von IBS wird empfohlen, IBS-Patienten „die Durchführung einer LFD anzubieten, um die IBS-Symptome zu reduzieren“ (Moayyedi et al. 2019). In einer entsprechenden Leitlinie aus Korea wird beschrieben, dass die LFD „wirksam die Symptome von IBS reduziert“ (Song et al. 2018), wobei bei beiden Leitlinien die niedrigste Stufe an Evidenz und somit an Empfehlungsgrad zu diesen Aussagen angegeben wird.

Hierbei stellt die LFD allerdings einen starken Eingriff in die tägliche Ernährung dar, der potentiell auch negative Auswirkungen haben kann, vor allem bei einer langfristigen Durchführung. Es wurden beispielsweise Auswirkungen der LFD auf das Mikrobiom des Darms festgestellt (Moayyedi et al. 2019; McIntosh et al. 2017; Staudacher et al. 2012; Staudacher et al. 2016; Halmos et al. 2015). Deshalb, aber auch aufgrund des Risikos einer Mangelernährung, wird eine langfristige Durchführung der LFD generell nicht empfohlen (Staudacher 2017; Nanayakkara et al. 2016). Weiterhin kann die LFD aufgrund ihrer Komplexität und schwierigen Durchführbarkeit für die Patienten teuer sein und auch das soziale Leben, etwa beim Essen in Restaurants, negativ beeinträchtigen (Moayyedi et al. 2019; Staudacher 2017; Nanayakkara et al. 2016).

In der hier beschriebenen Studie wurde die LFD eingeschlossen, um einen Vergleich mit der gezielten Ausschlussdiät des in der CLE nachgewiesenen Antigens herzustellen. Eine Verblindung war wegen der einfachen Identifizierung der LFD nicht durchzuführen gewesen. Um eine bestmögliche Compliance und somit ein bestmögliches Ergebnis zu erreichen, war die LFD als erstes und noch vor Durchführung der CLE als Initialdiät durchgeführt worden, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch außergewöhnlich motiviert waren und sich prinzipiell nicht so leicht von der Beeinträchtigung abschrecken ließen. Dieser Enthusiasmus der Patienten ließ mit zunehmender Dauer der Studie und Anzahl der Diäten deutlich nach. Insbesondere, wenn eine dieser Diäten zur deutlichen Verbesserung der Symptome führte, war die Tendenz zum Abbruch der Studienteilnahme groß.

Insgesamt sind die Studienergebnisse zur LFD sehr variabel und haben deutlich vom ersten Enthusiasmus eingebüßt: nicht nur weil die Ergebnisse stark variieren sondern auch, weil die Diät schlecht dauerhaft einzuhalten ist und vom Patienten nicht nur großes Wissen über die Nahrungsbestandteile abverlangt, sondern auch einen hohen Leidensdruck, der alleine durch die massive Reduktion der Nahrungsmittelauswahl entsteht. Wir haben die LFD in unserer wissenschaftlichen Untersuchungsgruppe für 2 Wochen durchgeführt und nicht einmal gesunde, junge Probanden (unsere Gruppe von 7 wissenschaftlich aktiven Kolleginnen und Kollegen) konnten die Diät problemlos durchhalten, während der Auslass einer einzelnen Nahrungsgruppe deutlich besser toleriert wurde. Dieses Problem kommt sehr gut bei den Ergebnissen zur Veränderung der psychologischen Faktoren in unserer Studie zum Tragen.

Noch immer ist unklar, welche Rolle psychologische Faktoren bei der Entwicklung und Veränderung von IBS-Symptomen spielen. In Studien konnte gezeigt werden, dass IBS-Patienten zu erhöhten Raten an innerer Unruhe und Depression neigen (Spiller et al. 2010; Hu et al. 2002; Addolorato et al. 1998; Whitehead et al. 2002; Longstreth et al. 2001). Hier zeigte sich zudem, dass innere Unruhe als unabhängiger Faktor die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens verstärkt (Spiller et al. 2010; Hu et al. 2002; Smith et al. 1990; Whitehead et al. 1988). Weiterhin gibt es Hinweise, dass Somatisierungsstörungen eine ähnlich bedeutende Rolle spielen (Spiller et al. 2010; North et al. 2004). Es besteht daher die Empfehlung, bei IBS-Patienten eine Beurteilung psychologischer Belastung, etwa in Form von innerer Unruhe oder Depression, vorzunehmen. Hierbei wurden die HADS sowie die PHQ15SSS vorgeschlagen (Spiller et al. 2007). Um ein komplettes Bild der Patienten und Veränderung auch dieser Symptome auch während bzw. nach den einzelnen Diäten zu erhalten, wurde auch in dieser Studie zusätzlich mittels HADS evaluiert. Anstelle des PHQ15SSS-Fragebogens wurde dessen weiterentwickelte, auf IBS-Patienten zugeschnittene Form, die PHQ12SSS (Spiller et al. 2010), verwendet.

Bei Betrachtung der psychosomatischen Symptome mithilfe des PHQ12SSS konnte gezeigt werden, dass analog zu den somatischen Beschwerden auch hier die RAD über alle Gruppen eine stärkere Symptomreduktion herbeiführt als die LFD. Bei Differenzierung der Untergruppen konnte außerdem gezeigt werden, dass insbesondere bei Patienten der Kohorte CLE+o mit Reaktion auf ein anderes Antigen als Weizen die LFD überhaupt keine Verbesserung der psychosomatischen Symptome verursacht. Im Gegensatz dazu verbesserte die RAD nach bereits 2 Wochen die Scores um ca. 25%. Die inkonsequente Vermeidung der auslösenden Nahrungsmittel bei LFD scheint sich bei manchen Patienten also neben mangelnder Besserung somatischer Beschwerden also auch in persistierenden mutmaßlich psychosomatischen Beschwerden und auch extraintestinalen Symptomen wie Gliederschmerzen, Schwindel oder Abgeschlagenheit zu äußern. Die RAD hingegen hat das Potential, auch solche Beschwerden effektiv positiv zu beeinflussen.

Bei weiterer Betrachtung der Kohorte CLE+o fällt außerdem ein Anstieg der HAD anxiety subscale nach 2-wöchiger LFD auf. Es ist bekannt, dass die Durchführung der LFD Auswirkungen auf die Lebensqualität haben kann (Staudacher 2017). Während die RAD das Symptom der inneren Unruhe bei dieser Kohorte um fast 25% reduziert, führt die LFD sogar zu einem Anstieg, was neben der höheren Effektivität auf eine deutlich einfachere und für die Patienten weniger belastende Durchführung der RAD hindeutet. Anhand der Kohorten CLE+ und CLE+w konnte gezeigt werden, dass die PD zu einem Anstieg der depressiven Verstimmung führen kann. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Durchführung einer Diät bei fehlendem Erfolg eine zusätzliche psychische Belastung darstellt.

Die Beurteilung anhand der HAD depressive subscale zeigte, dass die RAD zudem effektiver depressive Verstimmungen beeinflussen kann, als es bei der LFD der Fall ist. Insbesondere die Langzeitbeobachtungen der RAD zeigten hier signifikante Effekte mit Symptomreduktion um fast 50%, was darauf hindeutet, dass sich diese Symptome, anders als rein somatische Beschwerden, erst nach langer symptomfreier oder stark symptomreduzierter Zeit rückbilden.

Erwähnenswert und wichtig erscheint außerdem das Ergebnis, dass auch Patienten ohne Reaktion in der CLE (CLE-) nach Durchführung der probatorischen, hier weizenfreien, RAD eine Verbesserung der depressiven Verstimmung und auch einige ihrer extraintestinalen Symptome wie etwa Dermatosen angaben. Obwohl die Kohorte mit n=10 sehr klein war, ist das Ergebnis dennoch bemerkenswert und scheint Forschungsergebnisse zu anderen Weizenbestandteilen wie den α -Amylase-Trypsin-Inhibitoren und Gluten zu bestätigen, die weitestgehend unabhängig von Beschwerden am Gastrointestinaltrakt generalisierte

Symptome wie Fatigue und Depression hervorrufen können (Fasano et al. 2015; Peters et al. 2014).

Im Gegensatz zu Ernährungsstudien, bei welchen alle konsumierten Nahrungsmittel den Teilnehmern direkt zur Verfügung gestellt werden, spiegeln Studien mit Ernährungsberatung und selbständiger Nahrungsbereitstellung der Patienten die reelle und alltägliche Ernährungssituation der Probanden wesentlich realistischer wider. Die selbständige Auswahl und Manipulation der Diät durch die Probanden simuliert die klinische Situation im Alltag der Patienten realitäts- und praxisnah (Staudacher et al. 2017b). Insbesondere bei der Behandlung von IBS-Patienten konnten ausgeprägte Placeboeffekte aufgezeigt werden (Eisenbruch und Enck 2015). Aus diesem Grund spielt die Placebokontrolle bei einer therapeutischen Studie mit IBS-Patienten eine wesentliche Rolle.

Verblindung und Placebokontrolle stellen allerdings bei Studien mit Ernährungsberatung oder Ausschlussdiäten eine große Herausforderung dar (Staudacher et al. 2017a). Um einer effektiven Kontrolle gerecht zu werden, wurde in unserer Studie die Kontrolldiät eigens hierfür entworfen, wie auch schon von anderen Autoren bei deren RCTs beschrieben wurde (Staudacher et al. 2017b). Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Kontrolldiät eine ähnliche Anzahl an zu vermeidenden Lebensmitteln enthält wie die anderen Diäten. Zudem wurde, angepasst an die Versorgungssituation in Deutschland, darauf geachtet, dass sie einen vergleichbaren Aufwand bezüglich Einkauf, Kosten und Zubereitung im Vergleich zur LFD und RAD im Alltag der Patienten verursacht. Die Beratung zur Kontrolldiät erfolgte ebenfalls im gleichen Umfang wie zu den anderen beiden Diäten.

Eine „Empfohlen“-Liste diente bei allen Diäten als Hilfestellung für die Patienten, um eine konsequente Einhaltung der Diät zu unterstützen. Im Alltag sollte durch eine schnelle Auswahl an Lebensmitteln anhand der Liste ein Zurückgreifen auf zu vermeidende Lebensmittel aufgrund von Zeitgründen verhindert werden.

Obwohl die pathophysiologischen Zusammenhänge bei IBS weiterhin nur unvollständig verstanden sind, gilt zumindest bei einem Teil der IBS-Patienten die Aktivierung des angeborenen sowie erworbenen Immunsystems als wesentlich beteiligter Mechanismus (Camilleri et al. 2012). Diese Studie belegt und bekräftigt die Erkenntnis, dass ein großer Teil der IBS-Patienten an einer "nicht klassischen" Nahrungsmittelallergie leidet, welche entsprechende Symptome auslöst. Bemerkenswerterweise wurde bei allen dieser Patienten im Vorfeld negative Ergebnisse in klassischen Tests auf Nahrungsmittelallergien erhoben, wie etwa Serum-IgE-Messung oder Hauttests auf verbreitete Nahrungsmittelantigene. Die klinischen Symptome auf die Nahrungseinnahme zeigten sich zeitlich stark verzögert, in der CLE jedoch konnte eine sofortige Reaktion im Duodenum nachgewiesen werden. Die

verzögert einsetzenden klinischen Symptome beruhen mutmaßlich zum einen auf der Verzögerung der Passage durch den Magen und auf einer komplexen Verbindung verschiedener pathophysiologischer Prozesse unterschiedlicher Dauer, wie etwa Sekretion, Veränderung der Permeabilität, Motilität und Sinnesempfindung. Die klinische Interpretation oraler Provokation ist daher als problematisch anzusehen. Eine klinische Reaktion auf ein Antigen tritt bei vielen Patienten ca. 3-4h nach Provokation auf und erreicht ein Maximum nach etwa 8h, eine negative Reaktion hingegen kann über Tage hinweg unklar verbleiben (Rothenberg 1998). Unsere Patienten zeigten ein hochsignifikantes klinisches Ansprechen auf eine Ausschlussdiät ohne das Nahrungsmittel, welches mittels CLE als auslösendes Antigen identifiziert wurde, sowohl kurzfristig als auch in der Langzeitbeobachtung.

Es gibt eine Vielzahl an noch ungeklärten Fragen in Bezug auf die Pathophysiologie und die psychosozialen Komponenten bei IBS-Patienten. Die CLE und assoziierten Ausschlussdiäten können einen wesentlichen Beitrag zur Diagnose und Therapie einer Untergruppe leisten. Allerdings sind weitere Studien auf multinationaler Ebene notwendig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und weiterzuführen.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, mithilfe der neuen Untersuchungsmethode CLE diejenigen Reizdarmpatienten zu identifizieren, welche an einer zuvor unerkannten Nahrungsmittelunverträglichkeit leiden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ausschlussdiät ohne dieses in der CLE identifizierte Nahrungsmittel effektiv die Reizdarmbeschwerden lindern kann. Hierbei wurden sowohl körperliche Reizdarmsymptome, aber auch der psychische und der psychosomatische Aspekt der Erkrankung beachtet und dabei ausschließlich objektive und validierte Messinstrumente verwendet. Mithilfe der Verblindung von Placebokontrolle konnten Placeboeffekte eliminiert werden.

In der aktuellen Studie konnten die Ergebnisse der Vorgängerstudie damit weitestgehend bestätigt werden. Es konnte außerdem hinsichtlich des Erfolges der Symptomverbesserung eine Überlegenheit der gezielten Ausschlussdiät über die LFD gezeigt werden. Zudem ist die LFD aufwändiger und belastender für die Patienten. Es erhärten sich somit die Hinweise, dass die CLE die Diagnose von Nahrungsmittelunverträglichkeiten effektiv und objektiv leisten kann und die Therapie entsprechend vorschlägt.

Weiterhin konnte anhand der Daten belegt werden, dass die Reaktion in der CLE auf ein Nahrungsmittel unabhängig von der Art dessen an der Darmmukosa immer gleichartig verläuft und eine RAD ohne dieses Antigen unabhängig von der Art des Nahrungsmittels zuverlässig Besserung der Reizdarmbeschwerden schaffen kann.

6. Literaturverzeichnis

- Addolorato, G.; Marsigli, L.; Capristo, E.; Caputo, F.; Dall'Aglio, C.; Baudanza, P. (1998): Anxiety and depression. A common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy. In: *Hepato-gastroenterology* 45 (23), S. 1559–1564.
- Aisenberg, J. (2008): Gastrointestinal endoscopy nears "the molecular era". In: *Gastrointestinal endoscopy* 68 (3), S. 528–530. DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1075.
- Aller, R.; Luis, D. A. de; Izaola, O.; La Calle, F.; del Olmo, L.; Fernandez, L.; Arranz, T.; González Hernandez, J. M. (2004): Effects of a high-fiber diet on symptoms of irritable bowel syndrome. A randomized clinical trial. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 20 (9), S. 735–737. DOI: 10.1016/j.nut.2004.05.016.
- Andrews, E. B.; Eaton, S. C.; Hollis, K. A.; Hopkins, J. S.; Ameen, V.; Hamm, L. R.; Cook, S. F.; Tennis, P.; Mangel, A. W. (2005): Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 22 (10), S. 935–942. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02671.x.
- Aziz, I.; Mumtaz, S.; Bholah, H.; Chowdhury, F. U.; Sanders, D. S.; Ford, A. C. (2015): High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 13 (9), 1650-5.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.03.002.
- Barbara, G.; Cremon, C.; Carini, G.; Bellacosa, L.; Zecchi, L.; Giorgio, R. de; Corinaldesi, R.; Stanghellini, V. (2011): The immune system in irritable bowel syndrome. In: *Journal of neurogastroenterology and motility* 17 (4), S. 349–359. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.349.
- Becker, V.; Delius, S. von; Bajbouj, M.; Karagianni, A.; Schmid, R. M.; Meining, A. (2008): Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy. Evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time. In: *Gastrointestinal endoscopy* 68 (2), S. 319–323. DOI: 10.1016/j.gie.2008.01.033.
- Bengtsson, M.; Ohlsson, B.; Ulander, K. (2007): Development and psychometric testing of the visual analogue scale for irritable bowel syndrome (VAS-IBS). In: *BMC gastroenterology* 7, S. 16. DOI: 10.1186/1471-230X-7-16.
- Betz, C.; Mannsdörfer, K.; Bischoff, S. C. (2013): Validierung des IBS-SSS. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 51 (10), S. 1171–1176. DOI: 10.1055/s-0033-1335260.

- Biesiekierski, J. R.; Rosella, O.; Rose, R.; Liels, K.; Barrett, J. S.; Shepherd, S. J.; Gibson, P. R.; Muir, J. G. (2011): Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. In: *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association* 24 (2), S. 154–176. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2010.01139.x.
- Bischoff, S.; Crowe, S. E. (2005): Gastrointestinal food allergy. New insights into pathophysiology and clinical perspectives. In: *Gastroenterology* 128 (4), S. 1089–1113. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.015.
- Bohn, L.; Storsrud, S.; Tornblom, H.; Bengtsson, U.; Simren, M. (2013): Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. In: *The American journal of gastroenterology* 108 (5), S. 634–641. DOI: 10.1038/ajg.2013.105.
- Böhn, L.; Störsrud, S.; Liljebo, T.; Collin, L.; Lindfors, P.; Törnblom, H.; Simrén, M. (2015): Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice. A randomized controlled trial. In: *Gastroenterology* 149 (6), 1399-1407.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.054.
- Brandt, L. J.; Chey, W. D.; Foxx-Orenstein, A. E.; Schiller, L. R.; Schoenfeld, P. S.; Spiegel, B. M.; Talley, N. J.; Quigley, E. M. M. (2009): An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. In: *The American journal of gastroenterology* 104 Suppl 1, S1-35. DOI: 10.1038/ajg.2008.122.
- Breckan, R. K.; Asfeldt, A. M.; Straume, B.; Florholmen, J.; Paulssen, E. J. (2012): Prevalence, comorbidity, and risk factors for functional bowel symptoms: a population-based survey in Northern Norway. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 47 (11), S. 1274–1282. DOI: 10.3109/00365521.2012.688215.
- Calasso, M.; Francavilla, R.; Cristofori, F.; Angelis, M. de; Gobbetti, M. (2018): New protocol for production of reduced-gluten wheat bread and pasta and clinical effect in patients with irritable bowel syndrome. A randomised, double-blind, cross-over study. In: *Nutrients* 10 (12). DOI: 10.3390/nu10121873.
- Caldarella, M. P.; Milano, A.; Laterza, F.; Sacco, F.; Balatsinou, C.; Lapenna, D.; Pierdomenico, S. D.; Cuccurullo, F.; Neri, M. (2005): Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS). Effect of a low-fat intraduodenal infusion. In: *The American journal of gastroenterology* 100 (2), S. 383–389. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40100.x.

Camilleri, M. (2012): Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. In: *The New England journal of medicine* 367 (17), S. 1626–1635. DOI: 10.1056/NEJMra1207068.

Camilleri, M.; Lasch, K.; Zhou, W. (2012): Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. In: *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 303 (7), G775-85. DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2012.

Carroccio, A.; Brusca, I.; Mansueto, P.; Pirrone, G.; Barrale, M.; Di Prima, L.; Ambrosiano, G.; Iacono, G.; Lospalluti, M. L.; La Chiusa, S. M.; Di Fede, G. (2010): A cytologic assay for diagnosis of food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 8 (3), S. 254–260. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.11.010.

Carroccio, A.; Mansueto, P.; D'Alcamo, A.; Iacono, G. (2013): Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition. Personal experience and narrative review. In: *The American journal of gastroenterology* 108 (12), 1845-52; quiz 1853. DOI: 10.1038/ajg.2013.353.

Catassi, C.; Alaedini, A.; Bojarski, C.; Bonaz, B.; Bouma, G.; Carroccio, A.; Castillejo, G.; Magistris, L. de; Dieterich, W.; Di Liberto, D.; Elli, L.; Fasano, A.; Hadjivassiliou, M.; Kurien, M.; Lionetti, E.; Mulder, C. J.; Rostami, K.; Sapone, A.; Scherf, K.; Schuppan, D.; Trott, N.; Volta, U.; Zavallos, V.; Zopf, Y.; Sanders, D. S. (2017): The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS). An Update. In: *Nutrients* 9 (11). DOI: 10.3390/nu9111268.

Chang, J. Y.; Talley, N. J. (2011): An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. In: *Current opinion in gastroenterology* 27 (1), S. 72–78. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283414065.

Chang, L. (2004): Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 20 Suppl 7, S. 31–39. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02183.x.

Chauhan, S. S.; Abu Dayyeh, B. K.; Bhat, Y. M.; Gottlieb, K. T.; Hwang, J. H.; Komanduri, S.; Konda, V.; Lo, S. K.; Manfredi, M. A.; Maple, J. T.; Murad, F. M.; Siddiqui, U. D.; Banerjee, S.; Wallace, M. B. (2014): Confocal laser endomicroscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 80 (6), S. 928–938. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.021.

Choung, R. S.; Locke, G. R. (2011): Epidemiology of IBS. In: *Gastroenterology clinics of North America* 40 (1), S. 1–10. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.006.

Chu, C.-L.; Zhen, Y.-B.; Lv, G.-P.; Li, C.-Q.; Li, Z.; Qi, Q.-Q.; Gu, X.-M.; Yu, T.; Zhang, T.-G.; Zhou, C.-J.; Rui-Ji; Li, Y.-Q (2012): Microalterations of esophagus in patients with non-erosive reflux disease: in-vivo diagnosis by confocal laser endomicroscopy and its relationship with gastroesophageal reflux. In: *The American journal of gastroenterology* 107 (6), S. 864–874. DOI: 10.1038/ajg.2012.44.

Chu, H.; Fox, M.; Zheng, X.; Deng, Y.; Long, Y.; Huang, Z.; Du, L.; Xu, F.; Dai, N. (2016): Small intestinal bacterial overgrowth in patients with Irritable Bowel Syndrome: clinical characteristics, psychological factors, and peripheral cytokines. In: *Gastroenterology research and practice* 2016, S. 3230859. DOI: 10.1155/2016/3230859.

Coffin, B.; Dapoigny, M.; Cloarec, D.; Comet, D.; Dyard, F. (2004): Relationship between severity of symptoms and quality of life in 858 patients with irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterologie clinique et biologique* 28 (1), S. 11–15.

Dean, B. B.; Aguilar, D.; Barghout, V.; Kahler, K. H.; Frech, F.; Groves, D.; Ofman, J. J. (2005): Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. In: *The American journal of managed care* 11 (1 Suppl), S17-26.

Dionne, J.; Ford, A. C.; Yuan, Y.; Chey, W. D.; Lacy, B. E.; Saito, Y. A.; Quigley, E. M. M.; Moayyedi, P. (2018): A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. In: *The American journal of gastroenterology* 113 (9), S. 1290–1300. DOI: 10.1038/s41395-018-0195-4.

Drossman, D. A. (2006): The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: *Gastroenterology* 130 (5), S. 1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.

Drossman, D. A.; Li, Z.; Andruzzi, E.; Temple, R. D.; Talley, N. J.; Thompson, W. G.; Whitehead, W. E.; Janssens, J.; Funch-Jensen, P.; Corazziari, E. (1993): U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. In: *Digestive diseases and sciences* 38 (9), S. 1569–1580.

Elsenbruch, S.; Enck, P. (2015): Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 12 (8), S. 472–485. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.117.

Eswaran, S.; Goel, A.; Chey, W. D. (2013): What role does wheat play in the symptoms of irritable bowel syndrome? In: *Gastroenterology & hepatology* 9 (2), S. 85–91.

- Eswaran, S. L.; Chey, W. D.; Han-Markey, T.; Ball, S.; Jackson, K. (2016): A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. In: *The American journal of gastroenterology* 111 (12), S. 1824–1832. DOI: 10.1038/ajg.2016.434.
- Fasano, A.; Sapone, A.; Zavallos, V.; Schuppan, D. (2015): Nonceliac gluten sensitivity. In: *Gastroenterology* 148 (6), S. 1195–1204. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.049.
- Fernández-Bañares, F.; Esteve-Pardo, M.; Leon, R. de; Humbert, P.; Cabré, E.; Llovet, J. M.; Gassull, M. A. (1993): Sugar malabsorption in functional bowel disease. Clinical implications. In: *The American journal of gastroenterology* 88 (12), S. 2044–2050.
- Francis, C. Y.; Morris, J.; Whorwell, P. J. (1997): The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 11 (2), S. 395–402.
- Fritscher-Ravens, A. (2015): Reply: To PMID 25083606. In: *Gastroenterology* 148 (3), S. 667. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.043.
- Fritscher-Ravens, A.; Pflaum, T.; Möisinger, M.; Ruchay, Z.; Röcken, C.; Milla, P. J.; Das, M.; Böttner, M.; Wedel, T.; Schuppan, D. (2019): Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. In: *Gastroenterology* 157 (1), 109-118.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.046.
- Fritscher-Ravens, A.; Schuppan, D.; Ellrichmann, M.; Schoch, S.; Rocken, C.; Brasch, J.; Bethge, J.; Böttner, M.; Klose, J.; Milla, P. J. (2014): Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 147 (5), 1012-20.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046.
- Gibson, P. R. (2011): Food intolerance in functional bowel disorders. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 26 Suppl 3, S. 128–131. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06650.x.
- Gibson, P. R.; Shepherd, S. J. (2005): Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 21 (12), S. 1399–1409. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02506.x.
- Gibson, P. R.; Shepherd, S. J. (2010): Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 25 (2), S. 252–258. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.

- Gibson, P. R.; Shepherd, S. J. (2012): Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. In: *The American journal of gastroenterology* 107 (5), S. 657. DOI: 10.1038/ajg.2012.49.
- Giorgio, R. de; Volta, U.; Gibson, P. R. (2016): Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? In: *Gut* 65 (1), S. 169–178. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309757.
- Gunther, U.; Daum, S.; Heller, F.; Schumann, M.; Loddenkemper, C.; Grunbaum, M.; Zeitz, M.; Bojarski, C. (2010): Diagnostic value of confocal endomicroscopy in celiac disease. In: *Endoscopy* 42 (3), S. 197–202. DOI: 10.1055/s-0029-1243937.
- Halmos, E. P.; Christophersen, C. T.; Bird, A. R.; Shepherd, S. J.; Gibson, P. R.; Muir, J. G. (2015): Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. In: *Gut* 64 (1), S. 93–100. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264.
- Halmos, E. P.; Power, V. A.; Shepherd, S. J.; Gibson, P. R.; Muir, J. G. (2014): A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 146 (1), 67-75.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
- Harvey, R. F.; Mauad, E. C.; Brown, A. M. (1987): Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. In: *Lancet (London, England)* 1 (8539), S. 963–965.
- Hayes, P.; Corish, C.; O'Mahony, E.; Quigley, E. M. M. (2014a): A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. In: *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association* 27 Suppl 2, S. 36–47. DOI: 10.1111/jhn.12114.
- Hayes, P. A.; Fraher, M. H.; Quigley, E. M. M. (2014b): Irritable bowel syndrome. The role of food in pathogenesis and management. In: *Gastroenterology & hepatology* 10 (3), S. 164–174.
- Heaton, K. W.; Ghosh, S.; Braddon, F. E. (1991): How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. In: *Gut* 32 (1), S. 73–79.
- Hu, W. H. C.; Wong, W.-M.; Lam, C. L. K.; Lam, K. F.; Hui, W. M.; Lai, K. C.; Xia, H. X. H.; Lam, S. K.; Wong, B. C. Y. (2002): Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome. A population-based study. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 16 (12), S. 2081–2088.
- Hungin, A. P. S.; Chang, L.; Locke, G. R.; Dennis, E. H.; Barghout, V. (2005): Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 21 (11), S. 1365–1375. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02463.x.

- Inoue, H.; Cho, J.-Y.; Satodate, H.; Sakashita, M.; Hidaka, E.; Fukami, S.; Kazawa, T.; Yoshida, T.; Shiokawa, A.; Kudo, S. (2009): Development of virtual histology and virtual biopsy using laser-scanning confocal microscopy. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 38 (237), S. 37–39. DOI: 10.1080/00855910310001485.
- Jones, R.; Lydeard, S. (1992): Irritable bowel syndrome in the general population. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 304 (6819), S. 87–90.
- Kanuri, N.; Cassell, B.; Bruce, S. E.; White, K. S.; Gott, B. M.; Gyawali, C. P.; Sayuk, G. S. (2016): The impact of abuse and mood on bowel symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome (IBS). In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 28 (10), S. 1508–1517. DOI: 10.1111/nmo.12848.
- Kibune Nagasako, C.; Garcia Montes, C.; Silva Lorena, S. L.; Mesquita, M. A. (2016): Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. In: *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 108 (2), S. 59–64. DOI: 10.17235/reed.2015.3979/2015.
- Kiesslich, R.; Burg, J.; Vieth, M.; Gnaendiger, J.; Enders, M.; Delaney, P.; Polglase, A.; McLaren, W.; Janell, D.; Thomas, S.; Nafe, B.; Galle, P. R.; Neurath, M. F. (2004): Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. In: *Gastroenterology* 127 (3), S. 706–713.
- Kiesslich, R.; Duckworth, C. A.; Moussata, D.; Gloeckner, A.; Lim, L. G.; Goetz, M.; Pritchard, D. M.; Galle, P. R.; Neurath, M. F.; Watson, A. J. M. (2012): Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. In: *Gut* 61 (8), S. 1146–1153. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300695.
- Kiesslich, R.; Goetz, M.; Angus, E. M.; Hu, Q.; Guan, Y.; Potten, C.; Allen, T.; Neurath, M. F.; Shroyer, N. F.; Montrose, M. H.; Watson, A. J. M. (2007a): Identification of epithelial gaps in human small and large intestine by confocal endomicroscopy. In: *Gastroenterology* 133 (6), S. 1769–1778. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.011.
- Kiesslich, R.; Goetz, M.; Lammersdorf, K.; Schneider, C.; Burg, J.; Stolte, M.; Vieth, M.; Nafe, B.; Galle, P. R.; Neurath, M. F. (2007b): Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. In: *Gastroenterology* 132 (3), S. 874–882. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.048.

- Kiesslich, R.; Goetz, M.; Neurath, M. F. (2008): Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases. In: *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 18 (3), 451-66, viii. DOI: 10.1016/j.giec.2008.03.002.
- Kiesslich, R.; Neurath, M. F. (2006): Chromoendoscopy and other novel imaging techniques. In: *Gastroenterology clinics of North America* 35 (3), S. 605–619. DOI: 10.1016/j.gtc.2006.07.004.
- Kiesslich, R.; Neurath, M. F. (2007): Endomicroscopy is born—do we still need the pathologist? In: *Gastrointestinal Endoscopy* 66 (1), S. 150–153. DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.031.
- Kroenke, K.; Spitzer, R. L.; Williams, J. B. W. (2002): The PHQ-15. Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. In: *Psychosomatic medicine* 64 (2), S. 258–266.
- Kroenke, K.; Spitzer, R. L.; Williams, J. B. W.; Löwe, B. (2010): The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales. A systematic review. In: *General hospital psychiatry* 32 (4), S. 345–359. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2010.03.006.
- Layer, P.; Andresen, V.; Pehl, C.; Allescher, H.; Bischoff, S. C.; Classen, M.; Enck, P.; Frieling, T.; Haag, S.; Holtmann, G.; Karaus, M.; Kathemann, S.; Keller, J.; Kuhlbusch-Zicklam, R.; Kruis, W.; Langhorst, J.; Matthes, H.; Monnikes, H.; Muller-Lissner, S.; Musial, F.; Otto, B.; Rosenberger, C.; Schemann, M.; van der Voort, I.; Dathe, K.; Preiss, J. C. (2011): Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49 (2), S. 237–293. DOI: 10.1055/s-0029-1245976.
- Leong, R. W. L.; Nguyen, N. Q.; Meredith, C. G.; Al-Sohaily, S.; Kukic, D.; Delaney, P. M.; Murr, E. R.; Yong, J.; Merrett, N. D.; Biankin, A. V. (2008): In vivo confocal endomicroscopy in the diagnosis and evaluation of celiac disease. In: *Gastroenterology* 135 (6), S. 1870–1876. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.054.
- Locke, G. R. 3rd (1996): The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America. In: *Gastroenterology clinics of North America* 25 (1), S. 1–19.
- Longstreth, G. F.; Bolus, R.; Naliboff, B.; Chang, L.; Kulich, K. R.; Carlsson, J.; Mayer, E. A.; Naesdal, J.; Wiklund, I. K. (2005): Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a disease-specific measure for use in clinical trials. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 17 (4), S. 411–420.

- Longstreth, G. F.; Hawkey, C. J.; Mayer, E. A.; Jones, R. H.; Naesdal, J.; Wilson, I. K.; Peacock, R. A.; Wiklund, I. K. (2001): Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources. Implications for clinical trials. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 15 (7), S. 959–964.
- Longstreth, G. F.; Thompson, W. G.; Chey, W. D.; Houghton, L. A.; Mearin, F.; Spiller, R. C. (2006): Functional bowel disorders. In: *Gastroenterology* 130 (5), S. 1480–1491. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
- Longstreth, G. F.; Wilson, A.; Knight, K.; Wong, J.; Chiou, C.-F.; Barghout, V.; Frech, F.; Ofman, J. J. (2003): Irritable bowel syndrome, health care use, and costs. A U.S. managed care perspective. In: *The American journal of gastroenterology* 98 (3), S. 600–607.
- Lovell, R. M.; Ford, A. C. (2012): Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 10 (7), 712-721.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- McIntosh, K.; Reed, D. E.; Schneider, T.; Dang, F.; Keshteli, A. H.; Palma, G. de; Madsen, K.; Bercik, P.; Vanner, S. (2017): FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS. A randomised controlled trial. In: *Gut* 66 (7), S. 1241–1251. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
- Mearin, F.; Lacy, B. E. (2012): Diagnostic criteria in IBS: useful or not? In: *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24 (9), S. 791–801. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01992.x.
- Minocha, A.; Johnson, W. D.; Abell, T. L.; Wigington, W. C. (2006): Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. In: *Digestive diseases and sciences* 51 (3), S. 446–453. DOI: 10.1007/s10620-006-3153-8.
- Moayyedi, P.; Andrews, C. N.; MacQueen, G.; Korownyk, C.; Marsiglio, M.; Graff, L.; Kvern, B.; Lazarescu, A.; Liu, L.; Paterson, W. G.; Sidani, S.; Vanner, S. (2019): Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). In: *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2 (1), S. 6–29. DOI: 10.1093/jcag/gwy071.
- Monsbakken, K. W.; Vandvik, P. O.; Farup, P. G. (2006): Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. In: *European journal of clinical nutrition* 60 (5), S. 667–672. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602367.

- Muir, J. G.; Rose, R.; Rosella, O.; Liels, K.; Barrett, J. S.; Shepherd, S. J.; Gibson, P. R. (2009): Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). In: *Journal of agricultural and food chemistry* 57 (2), S. 554–565. DOI: 10.1021/jf802700e.
- Nanayakkara, W. S.; Skidmore, P. M.; O'Brien, L.; Wilkinson, T. J.; Gearry, R. B. (2016): Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome. The evidence to date. In: *Clinical and experimental gastroenterology* 9, S. 131–142. DOI: 10.2147/CEG.S86798.
- Nelis, G. F.; Vermeeren, M. A.; Jansen, W. (1990): Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 99 (4), S. 1016–1020.
- Neumann, H.; Vieth, M.; Atreya, R.; Bernatik, T.; Mudter, J.; Neurath, M. F. (2012): Inverted diverticulum or adenomatous lesion? Identification using confocal laser endomicroscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 75 (5), 1102; discussion 1103. DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.033.
- North, C. S.; Downs, D.; Clouse, R. E.; Alrakawi, A.; Dokucu, M. E.; Cox, J.; Spitznagel, E. L.; Alpers, D. H. (2004): The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2 (9), S. 787–795.
- Pellise, M.; Panes, J. (2011): Confocal endomicroscopy in celiac disease. In: *Gastroenterology* 140 (3), S. 1097–1099. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.010.
- Peters, S. L.; Biesiekierski, J. R.; Yelland, G. W.; Muir, J. G.; Gibson, P. R. (2014): Randomised clinical trial. Gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - an exploratory clinical study. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 39 (10), S. 1104–1112. DOI: 10.1111/apt.12730.
- Polglase, A. L.; McLaren, W. J.; Skinner, S. A.; Kiesslich, R.; Neurath, M. F.; Delaney, P. M. (2005): A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. In: *Gastrointestinal endoscopy* 62 (5), S. 686–695. DOI: 10.1016/j.gie.2005.05.021.
- Ragnarsson, G.; Bodemar, G. (1998): Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 10 (5), S. 415–421.
- Ragnarsson, G.; Bodemar, G. (1999): Division of the irritable bowel syndrome into subgroups on the basis of daily recorded symptoms in two outpatients samples. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 34 (10), S. 993–1000.
- Rothenberg, M. E. (1998): Eosinophilia. In: *The New England journal of medicine* 338 (22), S. 1592–1600. DOI: 10.1056/NEJM199805283382206.

Saito, Y. A.; Talley, N. J.; J Melton, L.; Fett, S.; Zinsmeister, A. R.; Locke, G. R. (2003): The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. In: *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 15 (6), S. 687–694.

Sakashita, M.; Inoue, H.; Kashida, H.; Tanaka, J.; Cho, J. Y.; Satodate, H.; Hidaka, E.; Yoshida, T.; Fukami, N.; Tamegai, Y.; Shiokawa, A.; Kudo, S. (2003): Virtual histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. In: *Endoscopy* 35 (12), S. 1033–1038. DOI: 10.1055/s-2003-44595.

Schulz, K. F.; Grimes, D. A. (2007): Reihe Epidemiologi 6. In: *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care* 101 (6), S. 419–426. DOI: 10.1016/j.zgesun.2007.05.027.

Shahid, M. W.; Buchner, A.; Gomez, V.; Krishna, M.; Woodward, T. A.; Raimondo, M.; Wallace, M. B. (2012): Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and narrow band imaging in detection of dysplasia in duodenal polyps. In: *Journal of clinical gastroenterology* 46 (5), S. 382–389. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318247f375.

Shahid, M. W.; Crook, J. E.; Meining, A.; Perchant, A.; Buchner, A.; Gomez, V.; Wallace, M. B. (2011): Exploring the optimal fluorescein dose in probe-based confocal laser endomicroscopy for colonic imaging. In: *Journal of interventional gastroenterology* 1 (4), S. 166–171. DOI: 10.4161/jig.19953.

Shepherd, S. J.; Gibson, P. R. (2006): Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. In: *Journal of the American Dietetic Association* 106 (10), S. 1631–1639. DOI: 10.1016/j.jada.2006.07.010.

Shepherd, S. J.; Parker, F. C.; Muir, J. G.; Gibson, P. R. (2008): Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 6 (7), S. 765–771. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.

Simrén, M.; Abrahamsson, H.; Björnsson, E. S. (2001a): An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. In: *Gut* 48 (1), S. 20–27. DOI: 10.1136/gut.48.1.20.

Simrén, M.; Abrahamsson, H.; Björnsson, E. S. (2007): Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. The role of bowel habit, sex, and psychologic factors. In: *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5 (2), S. 201–208. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.032.

- Simrén, M.; Mansson, A.; Langkilde, A. M.; Svedlund, J.; Abrahamsson, H.; Bengtsson, U.; Björnsson, E. S. (2001b): Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. In: *Digestion* 63 (2), S. 108–115.
- Sinagra, E.; Romano, C.; Cottone, M. (2012): Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology research and practice* 2012, S. 486067. DOI: 10.1155/2012/486067.
- Smith, R. C.; Greenbaum, D. S.; Vancouver, J. B.; Henry, R. C.; Reinhart, M. A.; Greenbaum, R. B.; Dean, H. A.; Mayle, J. E. (1990): Psychosocial factors are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 98 (2), S. 293–301. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90817-k.
- Soares, R. L. S. (2014): Irritable bowel syndrome: a clinical review. In: *World journal of gastroenterology* 20 (34), S. 12144–12160. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12144.
- Song, K. H.; Jung, H.-K.; Kim, H. J.; Koo, H. S.; Kwon, Y. H.; Shin, H. D.; Lim, H. C.; Shin, J. E.; Kim, S. E.; Cho, D. H.; Kim, J. H.; Kim, H. J. (2018): Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea, 2017 revised edition. In: *Journal of neurogastroenterology and motility* 24 (2), S. 197–215. DOI: 10.5056/jnm17145.
- Sperber, A. D.; Drossman, D. A. (2012): Irritable bowel syndrome: a multidimensional disorder cannot be understood or treated from a unidimensional perspective. In: *Therapeutic advances in gastroenterology* 5 (6), S. 387–393. DOI: 10.1177/1756283X12460420.
- Spiegel, B. M. R.; Farid, M.; Esrailian, E.; Talley, J.; Chang, L. (2010): Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. In: *The American journal of gastroenterology* 105 (4), S. 848–858. DOI: 10.1038/ajg.2010.47.
- Spiller, R.; Aziz, Q.; Creed, F.; Emmanuel, A.; Houghton, L.; Hungin, P.; Jones, R.; Kumar, D.; Rubin, G.; Trudgill, N.; Whorwell, P. (2007): Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. In: *Gut* 56 (12), S. 1770–1798. DOI: 10.1136/gut.2007.119446.
- Spiller, R.; Garsed, K. (2009): Postinfectious irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 136 (6), S. 1979–1988. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074.
- Spiller, R. C.; Humes, D. J.; Campbell, E.; Hastings, M.; Neal, K. R.; Dukes, G. E.; Whorwell, P. J. (2010): The Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom scale as a predictor of symptom severity and consulting behaviour in patients with irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 32 (6), S. 811–820. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04402.x.

Staudacher, H. M. (2017): Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 32 Suppl 1, S. 16–19. DOI: 10.1111/jgh.13688.

Staudacher, H. M.; Irving, P. M.; Lomer, M. C. E.; Whelan, K. (2017a): The challenges of control groups, placebos and blinding in clinical trials of dietary interventions. In: *The Proceedings of the Nutrition Society* 76 (3), S. 203–212. DOI: 10.1017/S0029665117000350.

Staudacher, H. M.; Lomer, M.; Louis, P.; Farquharson, F.; Lindsay, J. O.; Irving, P. M.; Whelan, K. (2016): 1133 The low FODMAP diet reduces symptoms in irritable bowel syndrome compared with placebo diet and the microbiota alterations may be prevented by probiotic co-administration. A 2x2 factorial randomized controlled trial. In: *Gastroenterology* 150 (4), S230. DOI: 10.1016/S0016-5085(16)30842-3.

Staudacher, H. M.; Lomer, M. C. E.; Anderson, J. L.; Barrett, J. S.; Muir, J. G.; Irving, P. M.; Whelan, K. (2012): Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. In: *The Journal of nutrition* 142 (8), S. 1510–1518. DOI: 10.3945/jn.112.159285.

Staudacher, H. M.; Lomer, M. C. E.; Farquharson, F. M.; Louis, P.; Fava, F.; Franciosi, E.; Scholz, M.; Tuohy, K. M.; Lindsay, J. O.; Irving, P. M.; Whelan, K. (2017b): A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species. A Randomized Controlled Trial. In: *Gastroenterology* 153 (4), S. 936–947. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.010.

Tanaka, Y.; Kanazawa, M.; Fukudo, S.; Drossman, D. A. (2011): Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. In: *Journal of neurogastroenterology and motility* 17 (2), S. 131–139. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.2.131.

Thomas, A.; Quigley, E. M. M. (2015): Diet and irritable bowel syndrome. In: *Current opinion in gastroenterology* 31 (2), S. 166–171. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000158.

Varjú, P.; Farkas, N.; Hegyi, P.; Garami, A.; Szabó, I.; Illés, A.; Solymár, M.; Vincze, Á.; Balaskó, M.; Pár, G.; Bajor, J.; Szűcs, Á.; Huszár, O.; Pécsi, D.; Czimmer, J. (2017): Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet. A meta-analysis of clinical studies. In: *PloS one* 12 (8), e0182942. DOI: 10.1371/journal.pone.0182942.

- Vazquez-Roque, M. I.; Camilleri, M.; Smyrk, T.; Murray, J. A.; Marietta, E.; O'Neill, J.; Carlson, P.; Lamsam, J.; Janzow, D.; Eckert, D.; Burton, D.; Zinsmeister, A. R. (2013): A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea. Effects on bowel frequency and intestinal function. In: *Gastroenterology* 144 (5), 903-911.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.049.
- Venkatesh, K.; Abou-Taleb, A.; Cohen, M.; Evans, C.; Thomas, S.; Oliver, P.; Taylor, C.; Thomson, M. (2010): Role of confocal endomicroscopy in the diagnosis of celiac disease. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 51 (3), S. 274–279. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b02c.
- Wallace, M. B.; Meining, A.; Canto, M. I.; Fockens, P.; Miehlke, S.; Roesch, T.; Lightdale, C. J.; Pohl, H.; Carr-Locke, D.; Löhr, M.; Coron, E.; Filoche, B.; Giovannini, M.; Moreau, J.; Schmidt, C.; Kiesslich, R. (2010): The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 31 (5), S. 548–552. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04207.x.
- Wallace, M. B.; Vazquez-Roque, M.; Bojarski, C.; Schulzke, J. (2014): Imaging the leaky gut. In: *Gastroenterology* 147 (5), S. 952–954. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.027.
- Wang, T. D. (2005): Confocal microscopy from the bench to the bedside. In: *Gastrointestinal endoscopy* 62 (5), S. 696–697. DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.002.
- Wang, T. D.; van Dam, J. (2004): Optical biopsy. A new frontier in endoscopic detection and diagnosis. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2 (9), S. 744–753. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00345-3.
- Watson, A. J. M.; Chu, S.; Sieck, L.; Gerasimenko, O.; Bullen, T.; Campbell, F.; McKenna, M.; Rose, T.; Montrose, M. H. (2005): Epithelial barrier function in vivo is sustained despite gaps in epithelial layers. In: *Gastroenterology* 129 (3), S. 902–912. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.015.
- Wells, N. E.; Hahn, B. A.; Whorwell, P. J. (1997): Clinical economics review. Irritable bowel syndrome. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 11 (6), S. 1019–1030.
- Whitehead, W. E.; Bosmajian, L.; Zonderman, A. B.; Costa Jr., P. T.; Schuster, M. M. (1988): Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 95 (3), S. 709–714. DOI: 10.1016/s0016-5085(88)80018-0.
- Whitehead, W. E.; Palsson, O.; Jones, K. R. (2002): Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders. What are the causes and implications? In: *Gastroenterology* 122 (4), S. 1140–1156. DOI: 10.1053/gast.2002.32392.

Wilson, A.; Longstreth, G. F.; Knight, K.; Wong, J.; Wade, S.; Chiou, C.-F.; Barghout, V.; Frech, F.; Ofman, J. J. (2004): Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. In: *Managed care interface* 17 (2), 24-8, 34.

Yao, C. K.; Tan, H.-L.; van Langenberg, D. R.; Barrett, J. S.; Rose, R.; Liels, K.; Gibson, P. R.; Muir, J. G. (2014): Dietary sorbitol and mannitol. Food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. In: *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association* 27 Suppl 2, S. 263–275. DOI: 10.1111/jhn.12144.

Yoshida, S.; Tanaka, S.; Hirata, M.; Mouri, R.; Kaneko, I.; Oka, S.; Yoshihara, M.; Chayama, K. (2007): Optical biopsy of GI lesions by reflectance-type laser-scanning confocal microscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 66 (1), S. 144–149. DOI: 10.1016/j.gie.2006.10.054.

Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 67 (6), S. 361–370.

Erklärung Ethik

Die Studie und die damit verbundenen Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Universität Kiel genehmigt (AZ 117/14). Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov unter dem ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02313207 registriert.

Danksagung

Die Klinik für Innere Medizin I der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ermöglichte mir die Durchführung dieser Dissertation. Mein Dank gilt daher Herrn Prof. Dr. Schreiber, Direktor der Klinik, sowie allen Mitarbeitenden für die Unterstützung dieses Vorhabens. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Röcken sowie dem gesamten Institut für Pathologie und der Universitäts-Hautklinik für die Unterstützung des Forschungsvorhabens.

Meinen besonderen und aufrichtigen Dank möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. A. Fritscher-Ravens aussprechen. Mit der Bereitstellung des Forschungsthemas und der raschen und intensiven Integration in ihre Forschungsgruppe ermöglichte sie mir das Erlernen der Grundlagen der wissenschaftlichen Arbeit. Neben dem reichhaltigen inhaltlichen Wissen konnte ich von ihr viel über die Welt der Wissenschaft mit all ihren Facetten lernen. Ihre Willensstärke und Ausdauer, mit der sie unsere Forschungsgruppe vorantrieb, haben mich geprägt und ermutigten mich stets.

Die nicht immer einfache Durchführung der Studie wurde durch viele Mitarbeitende der Klinik für Innere Medizin I unterstützt. Ich bedanke mich daher herzlich bei allen Beteiligten, insbesondere den Pflegerinnen und Pflegern der Interdisziplinären Endoskopie, für ihre allzeit offene Art und die Unterstützung, die sie unserer Forschungsgruppe boten.

Ein weiterer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Martina Böttner und dem Anatomischen Institut für die freundliche Hilfe, vor allem zu Beginn der Studie.

Von vielen besonderen Menschen erhielt ich über mehrere Jahre meines Lebens bei der Mitbetreuung der Studie und dem Verfassen dieser Arbeit stets Ermutigung und Unterstützung. Ohne diese Begleitung und das Verständnis, das mir dabei entgegengebracht wurde, wäre dieses Vorhaben für mich nicht möglich gewesen. Ich bedanke mich daher bei meiner Lebensgefährtin für den liebevollen Beistand in dieser Zeit. Weiterhin danke ich den beteiligten Doktorandinnen unserer Forschungsgruppe und selbstverständlich meiner Familie und Freunden für die zahlreichen Hilfen, und dass sie mir diesen Schritt möglich machten.

Veröffentlichungen

Teile der Arbeit wurden veröffentlicht in:

Fritscher-Ravens, A.; J. Möisinger, M.; Ellrichmann, M.; **Ruchay, Z.**; Röcken, C.; Brasch, J.; Milla, P. (2015a): Mo1617 Histological and lavage markers for food allergy are not reliable predictive of food intolerance in patients with IBS proven to be food intolerant on confocal laser endomicroscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 81. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1734.

Fritscher-Ravens, A.; J. Möisinger, M.; **Ruchay, Z.**; Ellrichmann, M.; Röcken, C.; Brasch, J.; Milla, P. (2015b): Mo1593 Food hypersensitivity in patients with urticaria and IBS revealed by confocal laser endomicroscopy. Appropriate antigen exclusion diet improves both the urticarial and IBS symptoms. In: *Gastrointestinal endoscopy* 81. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1710.

Fritscher-Ravens, A.; Pflaum, T.; Moesinger, M.; **Ruchay, Z.**; Roecken, C.; Milla, P.; Böttner, M.; Schuppan, D. (2019a): 946 – A high rate of IgE-negative food allergies in patients with irritable bowel syndrome. In: *Gastroenterology* 156, S-202. DOI: 10.1016/S0016-5085(19)37296-8.

Fritscher-Ravens, A.; Pflaum, T.; Möisinger, M.; **Ruchay, Z.**; Röcken, C.; Milla, P. J.; Das, M.; Böttner, M.; Wedel, T.; Schuppan, D. (2019b): Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. In: *Gastroenterology* 157 (1), 109-118.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.046.

Möisinger, M.; **Ruchay, Z.**; Pflaum, T.; Das, M.; Milla, P. J.; Roecken, C.; Schuppan, D.; Boettner, M.; Brasch, J.; Fritscher-Ravens, A. (2018): Mo1050 - IBS patients with reaction to wheat and other food antigens proven on confocal laser endomicroscopy (CLE) have prognostic parameters for disease, irrespective of the antigen they react to. In: *Gastroenterology* 154 (6), S-683-S-684. DOI: 10.1016/S0016-5085(18)32411-9.

Möisinger, M.; **Ruchay, Z.**; Pflaum, T.; Röcken, Christoph; Schuppan, Detlef; Brasch, Jochen; Milla, Peter; Das, M.; Böttner, Martina; Heckl, S.; Fritscher-Ravens, Annette (2017a): Gibt es prognostische Parameter bei endomikroskopisch und diätetischer gesicherter Nahrungsmittelsensitivität (NMS)? Untersuchungen an Reizdarmpatienten mit mittels konfokaler Endomikroskopie (EM) gesicherter Nahrungsmittelintoleranz und deutlicher Besserung unter 3-monatiger Auslassdiät. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 55. DOI: 10.1055/s-0037-1604833.

Mösinger, M.; **Ruchay, Z.**; Pflaum, T.; Roecken, C.; Schuppan, D.; Brasch, J.; Milla, P. J.; Boettner, M.; Das, M.; Heckl, S.; Fritscher-Ravens, A. (2017b): Are there prognostic parameters for the diagnosis of food sensitivity? Analysis of different parameters in IBS patients reacting to food antigens at confocal laser endomicroscopy (CLE) and improved >80% following blinded sham controlled exclusion diet and long-term antigen exclusion compared to healthy controls. In: *Gastroenterology* 152 (5), S641. DOI: 10.1016/S0016-5085(17)32270-9.

Pflaum, T.; Milla, P. J.; Roecken, C.; Moesinger, M.; **Ruchay, Z.**; Fritscher-Ravens, A. (2016): Su1208 Structural and functional abnormality of the duodenal epithelial barrier in patients with IBS and food intolerance detected on confocal laser endomicroscopy. In: *Gastroenterology* 150 (4), S496. DOI: 10.1016/S0016-5085(16)31707-3.

Pflaum, T.; Röcken, C.; Milla, P.; Böttner, M.; Schuppan, D.; Mösinger, M.; **Ruchay, Z.**; Brasch, J.; Cluroe, A.; Das, M.; Ellrichmann, M.; Fritscher-Ravens, A. (2017a): Immunhistochemisch/PCR positive Permeabilitätserhöhung der duodenalen Tight Junctions bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (IBS) und Weizen-Sensitivität, nachgewiesen in konfokaler Laser-Endomikroskopie (CLE). In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 55. DOI: 10.1055/s-0037-1604832.

Pflaum, T.; Roecken, C.; Milla, P. J.; Boettner, M.; Schuppan, D.; **Ruchay, Z.**; Moesinger, M.; Brasch, J.; Cluroe, A.; Das, M.; Ellrichmann, M.; Fritscher-Ravens, A. (2017b): Increased immunohistochemical/PCR proven permeability of duodenal tight junctions in patients with IBS and wheat intolerance initially shown on confocal laser endomicroscopy (CLE). In: *Gastroenterology* 152 (5), S36. DOI: 10.1016/S0016-5085(17)30484-5.

Pflaum, T.; Roecken, C.; **Ruchay, Z.**; Milla, P. J.; Moesinger, M.; Das, M.; Boettner, M.; Schuppan, D.; Brasch, J.; Fritscher-Ravens, A. (2018): 289 - Food intolerance in IBS is due to an eosinophil activation syndrome? In: *Gastroenterology* 154 (6), S-72-S-73. DOI: 10.1016/S0016-5085(18)30696-6.

Ruchay, Z.; Das, M.; Moesinger, M.; Pflaum, T.; Milla, P. J.; Roecken, C.; Schuppan, D.; Boettner, M.; Brasch, J.; Fritscher-Ravens, A. (2018): Mo1052 - Confocal endomicroscopy (CLE) based double blind randomized controlled cross-over study provides objective measurement of food sensitivity in IBS patients, their somatization, anxiety and depression. In: *Gastroenterology* 154 (6), S-684. DOI: 10.1016/S0016-5085(18)32413-2.

Ruchay, Z.; Möisinger, M.; Pflaum, T.; Milla, P.; Röcken, C.; Schuppan, D.; Böttner, M.; Brasch, J.; Heckl, S.; Das, M.; Fritscher-Ravens, A. (2017a): Randomisierte, geblindete Cross-Over-Studie zu konfokaler Endomikroskopie (EM) und Differenzierung von Weizen und Gluten-Sensitivität (NCGS) bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (IBS). Antigen Ausschlussdiät vs. Sham vs. low FODMAP-Diät zur Evaluierung einer erfolgreichen Diagnostik. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 55. DOI: 10.1055/s-0037-1604736.

Ruchay, Z.; Pflaum, T.; Moesinger, M.; Milla, P. J.; Roecken, C.; Schuppan, D.; Boettner, M.; Brasch, J.; Heckl, S.; Das, M.; Fritscher-Ravens, A. (2017b): Double blind randomized controlled cross-over study using confocal endomicroscopy to differentiate wheat from non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) in IBS patients using antigen exclusion vs sham vs low Fodmap's diet to determine successful treatment. In: *Gastroenterology* 152 (5), S43. DOI: 10.1016/S0016-5085(17)30507-3.

Ruchay, Z.; Roecken, C.; Moesinger, M.; Pflaum, T.; Milla, P. J.; Fritscher-Ravens, A. (2016): Mo1060 The impact of an exclusion diet on lymphocytic duodenitis in patients with IBS and food intolerance diagnosed on confocal laser endomicroscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 83 (5), AB447. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.571.